

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1927

THÈSE

N° 128

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

PAUL-HENRI BOYER

Né le 20 décembre 1895, à Saint-Agrève (Ardèche)

ANCIEN INTERNE DE SAINT-LAZARE, LICENCIÉ ES SCIENCES

**Contribution à l'étude Pharmacodynamique
de quelques bases Pipéridiniques**

PELLETIÉRINE, CICUTINE, PIPÉRIDINE

(Travail des Laboratoires de Pharmacologie et de Physiologie de la Faculté de Médecine)

Président : M. TIFFENEAU, Professeur

PITHIVIERS

IMPRIMERIE DES CAISSES D'ÉPARGNE

7, Place Jehan-de-la-Taille, 7

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1927

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

PAUL-HENRI BOYER

Né le 20 décembre 1895, à Saint-Agrève (Ardèche)

ANCIEN INTERNE DE SAINT-LAZARE, LICENCIÉ ES SCIENCES

Contribution à l'étude Pharmacodynamique de quelques bases Pipéridiniques

PELLETIÉRINE, CICUTINE, PIPÉRIDINE

(Travail des Laboratoires de Pharmacologie et de Physiologie de la Faculté de Médecine)

Président : M. TIFFENEAU, Professeur

PITHIVIERS

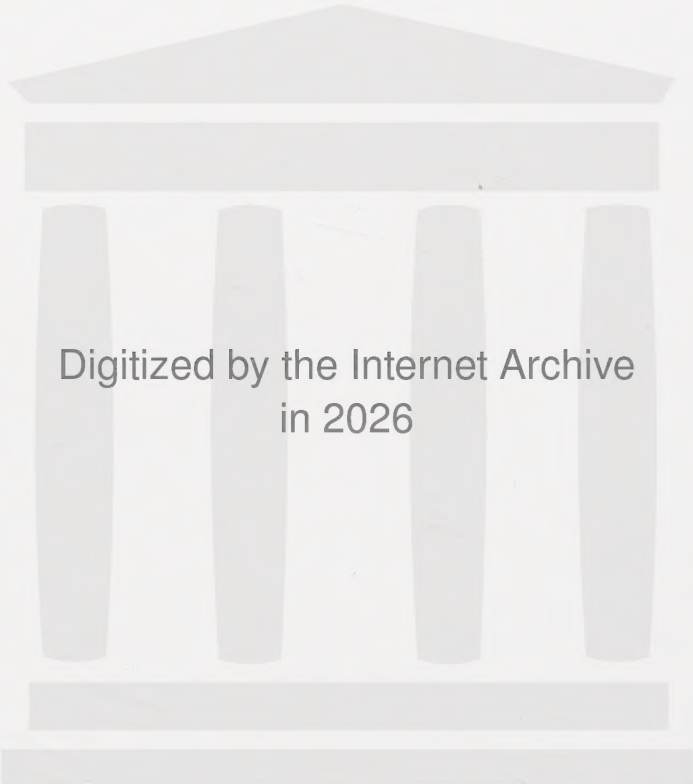
IMPRIMERIE DES CAISSES D'ÉPARGNE

7, Place Jehan-de-la-Taille, 7

LE DOYEN. . . M. ROGER.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO
Physiologie	ROGER
Physique médicale	STROHL
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ
Bactériologie	LEMIERRE
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ
Pathologie médicale	SICARD
Pathologie chirurgicale	LECENE
Anatomie pathologique	ROUSSY
Histologie	PRENANT
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU
Thérapeutique	CARNOT
Hygiène	Léon BERNARD
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY
	GILBERT
Clinique médicale	BEZANÇON
	ACHARD
	WIDAL
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER
	DELBET
Clinique chirurgicale	HARTMANN
	LEJARS
	GOSSET
Clinique ophtamologique	TERRIEN
Clinique urologique	LEGUEU
	COUVELAIRE
Clinique d'accouchements	BRINDEAU
	JEANNIN
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL
Clinique propédeutique	SERGENT
Professeur sans chaire	ROUVIERE
— d° —	BRANCA



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MA FEMME

A MES PARENTS

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

M. LE PROFESSEUR TIFFENEAU

*Témoignage de ma respectueuse
affection et de toute ma recon-
naissance.*

A MON MAITRE

M. LE DOCTEUR LACAPERE

MÉDECIN DE SAINT-LAZARE

*Hommage de ma profonde grati-
tude et de mon entier atta-
chement.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

M. LE DOCTEUR ARROU
M. LE DOCTEUR FREDET
M. LE DOCTEUR GERNEZ
M. LE PROFESSEUR SERGENT
M. LE DOCTEUR PRUVOST

Externat

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LIAN
M. LE DOCTEUR FAROY
M. LE PROFESSEUR CARNOT
M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ HARVIER
M. LE PROFESSEUR VAQUEZ
M. LE DOCTEUR LECONTE (*in memoriam*)
M. LE DOCTEUR DONZELOT
M. LE DOCTEUR APERT
M. LE DOCTEUR POULARD
M. LE PROFESSEUR MARCEL LABBE
M. LE DOCTEUR STEVENIN
M. LE DOCTEUR J.-C. BLOCH
M. LE DOCTEUR LAVAT
M. LE DOCTEUR MAURER
M. LE DOCTEUR ROLLAND
M. LE DOCTEUR FROMENT

A MES MAITRES DE SAINT-LAZARE

Internat

M. LE DOCTEUR EMERY
M. LE DOCTEUR LACAPERE
M. LE DOCTEUR MARCEL SEE
M. LE DOCTEUR POUPARDIN
M. LE DOCTEUR FERNET
M. LE DOCTEUR GALLIOT
M. LE DOCTEUR MORIN
M. LE DOCTEUR DURCEUX
M. LE DOCTEUR CHALET

A MES MAITRES DE LA FACULTE DES SCIENCES

M. LE PROFESSEUR LAPICQUE
M. LE PROFESSEUR PORTIER
M. LE PROFESSEUR MOLLIARD
M. LE PROFESSEUR COMBES
M. LE PROFESSEUR BIERRY
M. LE DOCTEUR LAUGIER

A MES MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE

M. LE PROFESSEUR RICHET
M. LE PROFESSEUR POUCHET
M. LE PROFESSEUR RICHAUD (*in memoriam*)
M. LE PROFESSEUR GAUTRELET
M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BUSQUET
M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ RICHET FILS
M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LÉON BINET
M. LE DOCTEUR DORLENCOURT

A MES AMIS

ET A MES COLLEGUES DE LABORATOIRE

MON TRÈS EXCELLENT AMI, LE DOCTEUR RAYMOND
GIRARD
MESDEMOISELLES J. LEVY, E. BACHRACH
MM. J. REGNIER, R. WEITZ, P. NICOLLE
P. MANGUIN

INTRODUCTION

L'étude pharmacodynamique des alcaloïdes du Grenadier méritait d'être reprise depuis que leur constitution a été définitivement établie, car il apparaît, en effet, possible désormais de comparer ces alcaloïdes avec les alcaloïdes plus simples dont ils dérivent et d'établir des relations entre la constitution chimique et les propriétés pharmacodynamiques de ces corps.

C'est à Charles TANRET que nous devons la découverte dans l'écorce de grenadier de quatre alcaloïdes distincts, auxquels ce chimiste donna les noms de Pelletièreine et Isopelletièreine ($C^8H^{15}NO$), Méthylpelletièreine ($C^9H^{17}NO$) et Pseudopelletièreine ($C^9H^{15}NO$).

Ces alcaloïdes furent répartis par TANRET en deux groupes, l'un contenant la pelletièreine et l'isopelletièreine, bases secondaires, déplaçables par les bicarbonates alcalins, le second renfermant les deux autres alcaloïdes, bases tertiaires, contenant un méthyle à l'azote et, par conséquent, bases faibles, déplaçables seulement par les alcalis forts.

De 1892 à 1896, CIAMICIAN, étudiant la pseudopelletièreine, montra qu'elle possède un double noyau pipéridinique, et PICCINI, en 1899, établit que les trois autres alcaloïdes dérivent également d'un noyau pipéridinique.

C'est à HESS et EICHEL qu'il appartient, en 1917, d'établir la constitution de ces trois alcaloïdes et de confirmer définitivement leur caractère pipéridinique.

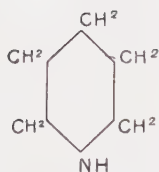
La pipéridine est le dérivé aminé hexahydrocyclique

le plus simple. Elle existe, à l'état naturel, dans le poivre, combinée à l'acide pipérique sous forme d'amide, le pipérin. Son importance résulte surtout de ce qu'elle constitue le noyau fondamental d'un grand nombre d'alcaloïdes végétaux bien connus. Cicutine, pelletiérine, atropine, cocaïne, tous ces alcaloïdes dérivent du noyau fondamental de la pipéridine, parfois par adjonction d'une chaîne linéaire plus ou moins simple, parfois par l'introduction d'un second noyau dont la chaîne cyclique possède 5 ou 6 atomes.

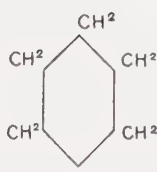
Les alcaloïdes du grenadier constituent un groupe chimique naturel extrêmement simple dont le noyau principal est, comme nous l'avons dit, celui de la pipéridine, mais substitué par une chaîne linéaire à 3 atomes de carbone qui peut elle-même être le support de fonctions chimiques diverses, aldéhydiques ou cétoniques.

Le plus simple des alcaloïdes de cette série n'existe pas dans le grenadier, mais dans la cigüe, c'est la cicutine ou normal-propyl-pipéridine; la constitution de cet alcaloïde a été établie, depuis bientôt 40 ans, par LADENBURG, qui a non seulement effectué la synthèse de cet alcaloïde, mais qui a réalisé son dédoublement, de manière à reproduire exactement l'alcaloïde naturel, c'est-à-dire la g-cicutine. Les alcaloïdes du grenadier dérivent du squelette fondamental de la cicutine. Il suffit, en effet, de remplacer le CH^3 terminal de cet alcaloïde par une fonction aldéhydique CHO pour obtenir la pelletiérine; mais, comme la cicutine, la pelletiérine possède un carbone asymétrique, elle peut donc exister sous deux formes isomères optiques ainsi que sous la forme racémique. Celle-ci, découverte depuis longtemps par TANRET, avait été désignée par lui sous le nom d'isopelletiérine; il convient désormais de supprimer ce terme et d'appeler cette substance pelletiérine racémique. D'autre part, si dans la chaîne latérale de la cicutine on remplace un groupement CH^3 par le groupement cétonique CO , on obtient un isomère de la pel-

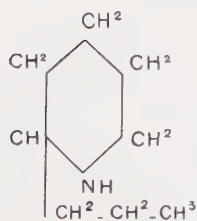
Fig.1



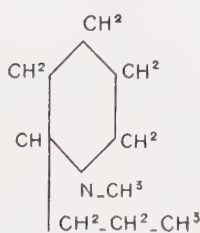
Pipéridine



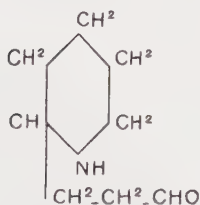
Méthyl - pipéridine



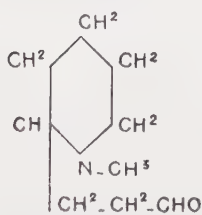
Cicutine
(Propylpipéridine)



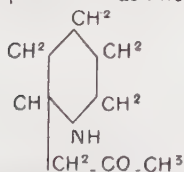
Méthyl cicutine



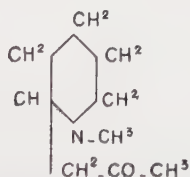
Pelletiérine (l)
et
Pelletiérine racémique (d+l)
(Isopelletiérine de Ch. Garret)



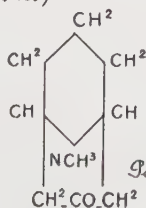
Méthyl pelletiérine (inconnue)



Isopelletiérine (Fless et Eichel)



Méthyl - Isopelletiérine (Fless et Eichel)
(Méthyl pelletiérine de Ch. Garret)



Pseudopelletiérine

lettiérine qu'il convient de désigner, conformément à la nomenclature de HESS et EICHEL, sous le nom d'isopellettiérine. Cette isopellettiérine n'existe pas dans le grenadier, elle n'existe qu'à l'état de dérivé méthylé à l'azote, c'est la méthyl-isopellettiérine (méthylpellettiérine de TANRET). Jusqu'ici les alcaloïdes que nous avons envisagés, pipéridine, cicutine, pellettiérine, possèdent en effet un azote secondaire et les dérivés tertiaires correspondants, méthyl-pipéridine, méthyl-cicutine et méthyl-pellettiérine n'ont pas été rencontrés dans la nature. Seules la méthyl-isopellettiérine et la pseudopellettiérine sont, comme nous l'avons dit plus haut, méthylées à l'azote et constituent des bases tertiaires.

L'examen de ces divers alcaloïdes montre qu'ils dérivent tous de la pipéridine et de la cicutine. Aussi convenait-il de faire une étude comparative de ces divers alcaloïdes entre eux.

Dans les chapitres qui vont suivre, nous nous sommes limités à l'étude des deux corps principaux de cette série : (la pellettiérine (et ses dérivés, méthyl-isopellettiérine et pseudopellettiérine) et la cicutine. Nous exposons, dans chaque paragraphe, les travaux des auteurs qui nous ont précédé, puis nos résultats expérimentaux sur les points que nous avons étudiés, et enfin, dans un chapitre terminal, nous résumerons les données actuellement connues sur l'action pharmacodynamique de la base fondamentale de ces alcaloïdes, la pipéridine, en les complétant par nos résultats personnels, et en montrant que c'est bien à leur noyau pipéridinique que tous ces corps doivent leur activité la plus caractéristique, plus ou moins modifiée, plus ou moins exaltée ou diminuée par l'introduction dans leur molécule de groupes différents.

Avant d'exposer les recherches qui ont fait l'objet de ma thèse, je tiens à exprimer à mon maître, M. le professeur TIFFENEAU, mes sentiments de vive gratitude pour

la direction scientifique qu'il m'a donnée et pour les conseils précieux qu'il n'a cessé de me prodiguer. Je l'assure de mon respectueux attachement et de mon entier dévouement.

Je tiens à adresser le témoignage de ma profonde reconnaissance à M. le professeur CHARLES RICHEL, dont la paternelle bonté à mon égard fut un encouragement précieux dans mes premières recherches.

Que M. le professeur ROGER accepte mes bien vifs remerciements pour l'accueil bienveillant qu'il m'a accordé dans son laboratoire.

Je suis heureux d'exprimer ici tous mes remerciements à M. le professeur GAUTRELET pour l'assistance qu'il m'a obligeamment donnée.

Quant à vous, mon cher HENRY CARDOT, qui avez été pour moi autant un ami qu'un maître, je ne sais comment vous apporter le témoignage de ma vive reconnaissance pour l'aide et les conseils que vous n'avez cessé de me donner au cours de l'exécution de ce travail. Croyez à ma grande affection et à mes sentiments les plus dévoués.

PREMIÈRE PARTIE

PELLETIÉRINE

MÉTHYL - ISOPELLETIÉRINE

ET PSEUDO - PELLETIÉRINE

PELLETIÉRINE

MÉTHYL-ISOPELLETIÉRINE

ET PSEUDO-PELLETIÉRINE

CHAPITRE PREMIER

Action cardio-vasculaire de la Pelletière

Action de la Pelletière sur le cœur de la grenouille

Tous les auteurs qui ont étudié la pelletiérine sur la grenouille ont constaté, aux doses toxiques, que le cœur est l'ultimum moriens, l'arrêt cardiaque se produisant après l'arrêt respiratoire.

Cœur in situ. — Injectant une goutte de pelletiérine (base) sous la peau de la grenouille, DE ROCHEMURE et DUJARDIN-BEAUMETZ observent un arrêt cardiaque en diastole, précédé d'un ralentissement progressif et d'une paralysie de la circulation périphérique (facilement observables par examen de la membrane interdigitale de la patte).

BORDREAU, de même, après injection de 10 centigrammes de pelletiérine, constate une augmentation initiale et immédiate de l'énergie des contractions cardiaques, persistant 15 à 20 minutes, puis une décroissance progressive jusqu'à l'arrêt complet qui survient environ une heure après l'injection, le cœur étant toujours l'ultimum moriens.

VON SCHREDER, enfin, opérant avec le chlorhydrate, confirme les résultats des auteurs précédents et observe, après une injection sous-cutanée de 3 centigrammes de chlorhydrate de pelletiérine, un ralentissement cardia-

que marqué, indépendant du reste de toute action vagale (la pelletièrene paralysant, en effet, le pneumogastrique). De plus, ce ralentissement apparaît également chez l'animal atropinisé.

Cœur isolé. — SCHRÖDER est le seul auteur qui ait étudié l'action de la pelletièrene sur le cœur isolé de grenouille. Ajoutée au sang de perfusion, la pelletièrene élèverait la pression exercée par le cœur, comme la véraltrine, mais pendant une courte durée seulement, à l'inverse de celle-ci. De plus, la pelletièrene fait rebattre le cœur de grenouille arrêté par la muscarine; cet effet est attribué par SCHRÖDER à son action paralysante sur le vague.

Action cardio-vasculaire de la pelletièrene chez les mammifères

Comme celui des animaux à sang froid, le cœur des mammifères offre une résistance remarquable à la pelletièrene; il ne s'arrête également, aux doses toxiques, qu'après la respiration.

DE ROCHEMURE signale qu'après une dose toxique (0 gr. 20 de pelletièrene en injection sous-cutanée chez un lapin de 1.500 grammes) le cœur devient tumultueux et désordonné, puis faiblit et s'arrête après la respiration.

BORDREAU, opérant sur le chien, par la voie intra-veineuse, constate également que le cœur meurt le dernier; il signale, à la dose de 1 centigramme par kilogramme, de l'accélération du pouls et de l'arythmie, et à la dose de 2 centigrammes par kilogramme, la mort par arrêt cardiaque brusque précédé d'une accélération très marquée.

SCHRÖDER est le premier qui ait étudié l'action sur la pression artérielle et signalé un des phénomènes les plus importants de l'action cardio-vasculaire de la pelletièrene : l'action hypertensive de cet alcaloïde. Injectant 6 centigr. 6 de pelletièrene (HCl) dans la jugulaire d'un lapin de taille moyenne, SCHRÖDER a constaté une élévation de la pression artérielle de 100-108 mm. de Hg à 140 au bout de 16 minutes. Cette action hypertensive de la pelletièrene est due, pour cet auteur, à une exci-

tation du centre vaso-moteur, car elle ne s'observerait plus chez l'animal chloralisé. Il remarque, de plus, que si l'on répète les doses, celles-ci deviennent rapidement sans action.

CORONEDI confirme SCHREDER et observe chez le lapin et chez le chien, après un centigramme environ de sulfate de pelletière par kilogramme en injection sous-cutanée, une élévation de la pression artérielle et une augmentation de l'excursion systolique, suivie d'une accélération cardiaque, puis d'un arrêt respiratoire et d'une chute de la pression, le cœur battant encore après l'arrêt de la respiration.

Plus récemment, LOUP (1916), reprenant l'étude du sulfate de pelletière chez le lapin, ne constate, par contre, que peu de modifications de la pression sanguine (il est vrai qu'il injecte l'alcaloïde dans le bout central de l'artère fémorale). La pression tomberait de quelques millimètres de Hg après la première injection, pour se relever ensuite et monter fortement au stade convulsif de l'intoxication; elle se maintiendrait élevée pendant toute la durée des convulsions et atteindrait son maximum au moment où, la respiration s'arrêtant, les symptômes de l'asphyxie apparaissent; puis, une fois la respiration totalement arrêtée, elle tomberait au zéro dans l'espace de deux ou trois minutes. Cette chute de la pression serait due, pour LOUP, à l'arrêt respiratoire, car, après respiration artificielle, la pression resterait à un niveau peu inférieur du niveau normal jusqu'à la mort du cœur. Aux doses moyennes, LOUP constate un ralentissement léger du pouls, et aux fortes doses un ralentissement très marqué qui apparaîtrait au moment des convulsions et persisterait jusqu'à l'arrêt respiratoire. Avec la respiration artificielle, le pouls s'accélé rerait quelque peu, mais sans atteindre jamais sa fréquence normale; il serait de plus irrégulier. Le ralentissement du pouls ne serait pas dû à l'excitation du vago-spinal (périphérique ou centrale), car la section du pneumogastrique au cou n'empêcherait pas son apparition, et il persisterait même au stade de paralysie du vague.

En résumé, chez les homéothermes, les auteurs précédents (SCHROEDER et CORONEDI), (en faisant abstrac-

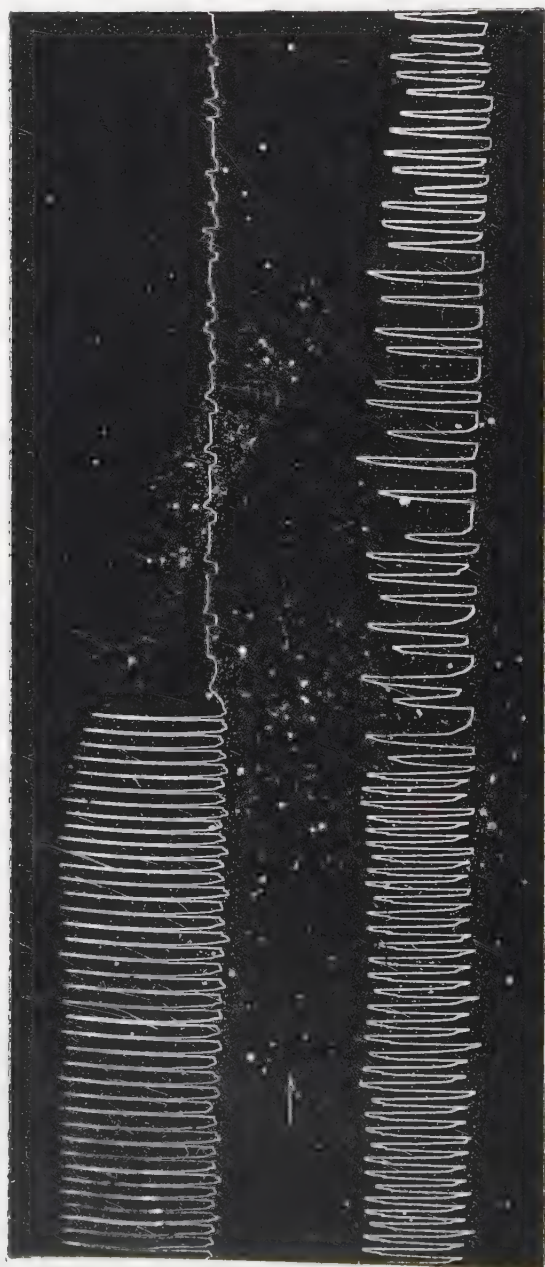


FIG. 2. — Chien 9 kilogrammes, chloralosé; respiration artificielle. — En haut, tracé des contractions de l'oreillette droite. — En bas, tracé des contractions du ventricule droit. En (—), injection intraveineuse de 2 centigr. 5 de sulfate d'isopelletiérine.

tion des résultats plus douteux de LOUP), qui ont étudié cette question, n'ont signalé que deux phénomènes :

l'action hypertensive et l'accélération cardiaque et ne les ont qu'insuffisamment analysés. Ils ne donnent, en effet, aucun tracé, et se sont probablement contentés seulement de lire les chiffres sur le manomètre de mer-

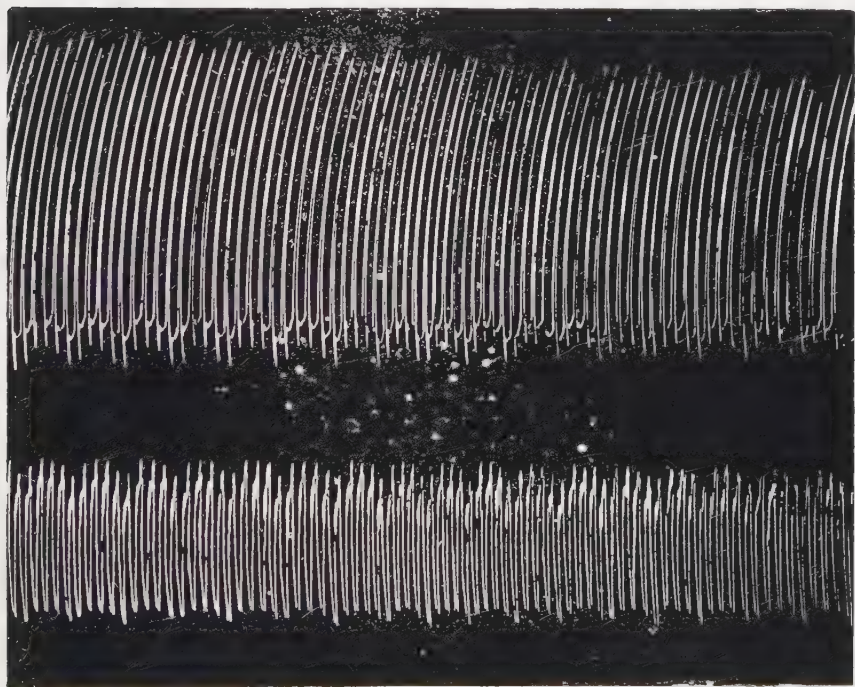


FIG. 2 *bis* — Chien 9 kilogrammes (suite du tracé 2).

Deux minutes après l'injection intraveineuse de 2,5 centigrammes de sulfate d'Isopelletiérine. — En haut, tracé auriculaire; en bas, tracé ventriculaire.

cure. En réalité, ces phénomènes sont beaucoup plus complexes, comme nous allons le voir. Sous la direction de notre Maître, M. le professeur TIFFENEAU, nous avons essayé de serrer de plus près ce problème, et nous allons maintenant présenter les résultats de nos expériences (publiées déjà en partie en 1922).

Expériences personnelles

Nous avons étudié successivement, chez le chien, l'action de la pelletierine (pelletierine gauche) et de l'isopelletierine (pelletierine racémique) sur le cœur et la pression artérielle.

Action cardiaque de la pelletierine

Nous avons utilisé le chien chloralosé (10 centigrammes par kilogr. de chloralose en injection dans la saphène), avec thorax ouvert et respiration artificielle. Les mouvements du cœur sont enregistrés par la méthode de suspension : Pour cela, après thoracotomie, on incise longitudinalement le péricarde, on fixe chaque lèvres de l'incision péricardique respectivement aux deux branches de l'écarteur thoracique, puis on fixe, à l'aide d'une érigne, un fil sur le ventricule droit, en pleine paroi musculaire, et on attache un deuxième fil à la pointe de l'auricule droit; ces deux fils sont, d'autre part, fixés respectivement sur les tiges de deux tambours manipulateurs, reliés eux-mêmes par un tube de caoutchouc, à deux tambours inscripteurs.

En opérant dans ces conditions, nous avons observé, après injection dans la saphène de 1 à 5 milligr. par kilogramme d'animal de pelletierine à l'état de sulfate (fig. 2), un ralentissement très marqué immédiat, avec diminution de l'amplitude des contractions ventriculaires (excitation de l'appareil inhibiteur), et, en même temps, si la dose est suffisante, (5 à 10 milligrammes par kilogramme) de la fibrillation auriculaire. Ces phénomènes sont passagers; après une ou deux minutes, le rythme s'accélère, pour dépasser bientôt la fréquence initiale, et l'amplitude s'accroît considérablement (paralysie du système inhibiteur et excitation des accélérateurs). A cette période, le vague cervical n'est plus excitable par les courants faradiques, mais l'arécoline et la pilocarpine exercent encore leur action d'arrêt. Lorsque la fibrillation s'est installée, elle peut être brusquement

suspendue par l'injection de quinine ou de quinidine. La phase de ralentissement, ainsi que les phénomènes de fibrillation, n'ont plus lieu lorsque l'on a paralysé préalablement les terminaisons du vague par l'atropine (un milligramme par kilogramme par la voie intraveineuse). Après la quinine ou la quinidine qui paralysent les centres du vague (CLERC et PEZZI), la fibrillation n'a plus lieu, mais le ralentissement peut encore se manifester, ce qui montre l'action périphérique de la pelletière. Ces effets sont donc tout à fait analogues à ceux produits par la nicotine, mais celle-ci agit à des doses 20 fois moins élevées. Dans les mêmes conditions d'expérimentation, la pelletière racémique (isopelletière de CH. TANRET) nous a donné des résultats identiques. (Cet alcaloïde présente du reste sur tous les appareils la même action pharmacodynamique à des doses sensiblement les mêmes que la pelletière lévogyre.

Action de la pelletière sur la pression artérielle

Dans cette étude, nous avons enregistré les variations de la pression carotidienne et du volume du rein sur le chien chloralosé, avant et après atropine (fig. 3 et 4). Sur le chien non atropinisé, la pelletière produit, à la dose de 1 ou 2 milligrammes par kilogramme, en même temps qu'une vaso-constriction rénale intense, une brusque élévation de la pression artérielle, accompagnée de ralentissement cardiaque et de très grandes pulsations, exactement comme le font les substances adrénaliniques, dont le siège est cependant plus périphérique (terminaisons sympathiques). Après atropine, le ralentissement et les grandes pulsations n'ont plus lieu et l'élévation de la pression artérielle est considérable. Mais, fait important que nous retrouverons avec tous les alcaloïdes de cette série, si l'on pratique des injections intraveineuses successives d'une dose efficace de pelletière à des intervalles rapprochés, l'effet cardiovasculaire diminue rapi-

dement d'intensité à chaque nouvelle injection, puis disparaît.

En définitive, dans ses effets cardiaques et vasculaires, la pelletierine se comporte comme la nicotine, en excitant, puis en paralysant successivement le vague et le sympathique.

Nous allons maintenant donner le résumé de quelques expériences prises parmi les nombreuses autres, aussi typiques, que nous avons effectuées sur le chien, tantôt atropinisé, tantôt normal :

EXPÉRIENCE I.

Chien 9 kg. chloralosé et soumis à la respiration artificielle. Fréquence cardiaque : 114 pulsations à la minute (fig. 2).

A 14 h. 30, injection dans la saphène de 2,5 centigrammes d'Isopelletiérine neutralisée par l'acide sulfurique.

Dès la fin de l'injection, le cœur se ralentit, les contractions auriculaires diminuent rapidement d'amplitude; 12 secondes après, l'oreillette fibrille et le ventricule a une fréquence de 72 pulsations à la minute. Ces phénomènes durent 30 secondes environ, puis les contractions auriculaires réapparaissent et deviennent de plus en plus amples (dépassant largement l'amplitude initiale), le rythme cardiaque est très accéléré : 42 secondes après l'injection, 158 pulsations à la minute. Ces phénomènes persistent quelques minutes, puis retour graduel au rythme initial.

EXPÉRIENCE II.

Chien 6 kg. (chloralosé, respiration artificielle). Fréquence cardiaque : 105 pulsations à la minute.

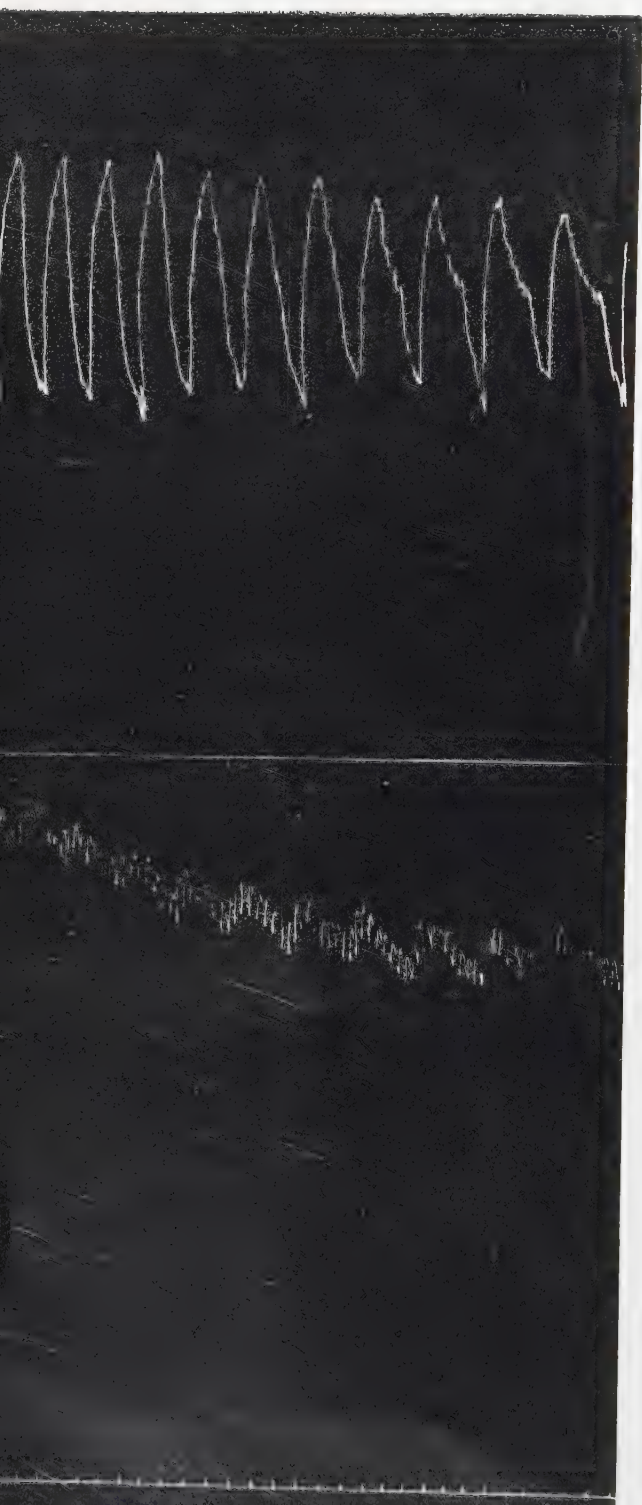
A 15 heures, injection dans la saphène de 1 centigramme de sulfate de pelletierine; 30 secondes après, fibrillation auriculaire et ralentissement ventriculaire marqué : 58 pulsations par minute.

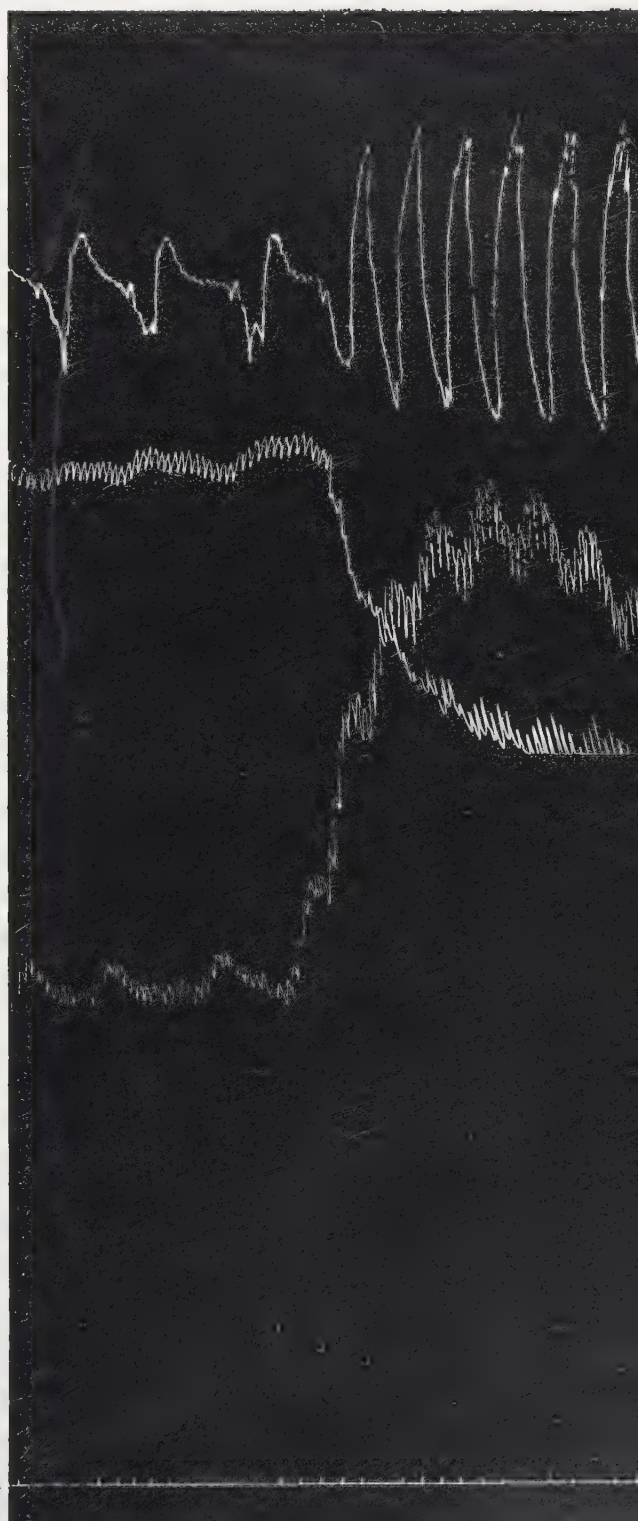
Immédiatement ensuite, on injecte 5 centigrammes de sulfate de quinidine; la fibrillation s'arrête presque aussitôt et fait place à une accélération auriculaire et ventriculaire notable : 120 pulsations, qui dure quelques minutes. On injecte ensuite de nouveau 1 centigramme de sulfate de pelletierine : on n'observe plus la fibrillation auriculaire initiale, un léger ralentissement ventriculaire se produit (90 pulsations contre 100 avant l'injection).





Fig. 3. — Chien 11 kilogrammes, injection intraveineuse de 3 centigrammes de sulfate de pelletiérine (+). — En haut, tracé respiratoire. — Au milieu, pression carotidienne. — En bas, temps en secondes.





EXPÉRIENCE III.

Chien 9 kg (chloralosé, respiration artificielle). Rythme cardiaque normal : 100 pulsations à la minute.

Injection. dans la saphène de 5 centigrammes de sulfate de pelletierine. Au bout de 30 secondes l'oreillette fibrille, la fréquence ventriculaire est de 42 à la minute; 3 minutes après, les contractions auriculaires réapparaissent, augmentant rapidement et considérablement d'amplitude; la fréquence cardiaque est de 135 pulsations à la minute. On pratique, 5 minutes après, une nouvelle injection de 5 centigrammes de pelletierine; les mêmes phénomènes se reproduisent dans le même ordre, quand le cœur est accéléré au maximum (dans la 2^e phase de l'action de la drogue). on excite un des vagues au cou; cette excitation, même pratiquée avec l'intensité maximum du charriot électrique, est totalement inefficace : le cœur ne se ralentit pas. On pratique alors une injection de 1 centigramme de chlorhydrate de pilocarpine, et l'on déclenche aussitôt un arrêt auriculaire de 2 minutes, ainsi qu'un ralentissement ventriculaire très marqué.

EXPÉRIENCE IV.

Chien 7 kg. 100 (chloralosé, respiration artificielle).

L'animal reçoit tout d'abord dans la saphène 1 centigramme de sulfate d'atropine, puis 5 minutes après, 4 centigrammes de sulfate de pelletierine. Rythme cardiaque, après l'atropinisation : 168 pulsations à la minute; une minute après l'injection de pelletierine, fréquence de 240 pulsations à la minute, sans période préalable de fibrillation auriculaire, ni de ralentissement ventriculaire. Le phénomène dure quelques minutes, puis retour à la fréquence initiale.

EXPÉRIENCE V.

Chien mâle, 11 kg., chloralosé (fig. 3). Enregistrement de la pression carotidienne.

A 14 h. 30, pression artérielle : 11 cm. de Hg., fréquence des pulsations carotidiennes : 180 à la minute.

On injecte dans la saphène 3 centigrammes de sulfate de pelletierine (2,7 milligrammes par kg.). 10 secondes après l'injection, élévation brusque de la pression artérielle qui atteint, au bout de 30 secondes, 24/17 cm. de Hg. (pression différentielle énorme), fréquence des pulsations : 84 à la minute. Vasoconstriction rénale (mesurée à l'oncomètre de Roy) énorme. La pression reste environ deux minutes à son maximum d'élévation, puis descend progressivement pour revenir à la normale au bout de 8 minutes environ.

EXPÉRIENCE VI

Chien 28 kilogrammes chloralosé (fig. 4). Enregistrement de la pression carotidienne. A 15 heures, injection de 1 centigramme de sulfate d'atropine. Pression : 12-14 cm. de Hg. Fréquence des pulsations après l'injection d'atropine : 168 à la minute. Quelques minutes après, injection de 3 centigrammes de sulfate de pelletiérine (2 milligr. 5 par kilogr.). Six secondes après, la pression s'élève brusquement et atteint, 18 secondes après, 27-25 cm. Hg. Fréquence des pulsations : 170 à la minute. Retour au niveau initial au bout de 6 minutes environ. Pendant la durée de la période d'hypertension, vasoconstriction rénale intense.



Action de la méthyl-isopelletiérine et de la pseudopelletiérine sur le cœur et la circulation

L'étude de ces deux alcaloïdes a été à peu près complètement délaissée par les auteurs précédents; ceux-ci signalent simplement des effets analogues, mais beaucoup moins marqués (voire nuls), à ceux de la pelletiérine. Nous avons examiné les effets de la méthyl-isopelletiérine (méthylpeltiérine de CH. TANRET) sur la pression carotidienne du chien, et nous avons observé à des doses égales aux doses actives de pelletiérine, et même à des doses beaucoup supérieures, une élévation de la pression artérielle à peine marquée (un centimètre de Hg), tout à fait fugace, et suivie d'une chute aussi légère, compensatrice. Il est cependant fort possible que des doses supérieures aient un effet plus marqué. Nous nous proposons, dans un travail ultérieur, de vérifier ce point.

Quant à la pseudopelletiérine, nous avons constaté nous-même qu'elle était totalement inactive à des doses égales à la dose active de la pelletiérine, et R. HAZARD et R. HAMET, reprenant tout récemment cette question, ont pu, en employant des doses aussi fortes que 20 milligrammes par kilogramme, constater une élévation de la pression carotidienne de 8 centimètres de Hg et retrouver tous les phénomènes cardiaques et vasculaires que nous avons signalés pour la pelletiérine. R. HAZARD a également constaté que la pseudopelletiérine paralyse le vague du chien comme la pelletiérine. La dose paralysante est, comme les doses actives sur la pression artérielle, assez élevée (5 à 10 centigrammes par kilogramme, par la voie veineuse chez le chien chloralosé). La pseudopelletiérine rend le vague cervical inexcitable par les forts courants d'induction, abolit le réflexe oculocardiaque, et le chien, après une dose

efficace de pseudo-pelletiérine, répond à l'adrénaline comme le chien atropinisé (accélération des pulsations carotidiennes et suppression des grandes oscillations de la pression artérielle produites par l'adrénaline sur l'animal normal).

Enfin, nous avons également étudié l'action sur la pression artérielle du chlorhydrate de semi-carbazone de la pelletiérine, et nous avons constaté que des doses aussi fortes que 10 et même 20 milligrammes par kilogramme ne produisaient aucune action hypertensive.

Dans cette série, l'alkaloïde le plus actif sur la pression artérielle et le cœur des mammifères (comme sur le cœur des animaux à sang froid) est donc la pelletiérine gauche (et son isomère la pelletiérine racémique). La modification de la chaîne pipéridinique par la présence d'un groupement cétonique en α , avec chaîne ouverte comme dans la méthyl-isopelletiérine, ou par la présence d'un groupement cétonique en β , avec fermeture de la chaîne comme dans la pseudopelletiérine, diminue considérablement l'activité cardiovasculaire; celle-ci devient nulle pour la semi-carbazone de la pelletiérine, ce qui tient non seulement au blocage de la fonction aldéhydrique, mais encore à l'élévation du poids moléculaire qui, au delà d'une certaine limite, entraîne toujours une diminution ou une suppression de l'activité cardio-vasculaire.

Action de la pelletiérine et de ses dérivés sur le cœur des Invertébrés

Action de la pelletiérine sur le ventricule d'*Hélix pomatia*

Avec le concours de Henry CARDOT, nous avons étudié l'action des bases pipéridiniques sur le cœur des Invertébrés. La technique utilisée, mise au point par CARDOT, est la suivante : Le ventricule est placé dans une petite chambre où il baigne complètement dans un volume de liquide qui ne dépasse pas 1 cc. 5. Fixé sur le fond de la chambre par la région auriculaire, il est suspendu par un fin fil de soie, ligaturant l'aorte, à un levier

inscripteur léger. Le liquide qui le baigne peut être, soit de l'hémolymphé diluée de son volume de solution de RINGER (un escargot de belle taille fournit facilement les quelques centimètres cubes de sang nécessaires pour l'expérience), soit, tout aussi bien, une solution de RINGER pure de la composition suivante : NaCl, 6,5 gr; KCl, 0,14; CaCl², 0,12; Co³NaH, 0,2; Po⁴NaH², 0,01; H²O, q. s. p. 1.000 cc.

Dès que le ventricule a été isolé et suspendu au levier, on l'immerge dans la solution de RINGER et on attend cinq minutes avant de commencer l'expérience. Généralement, au bout de ce délai, il se contracte suivant un rythme bien régulier. On enregistre alors pendant une minute les contractions de l'organe, puis on substitue au liquide une solution de même composition, mais contenant en outre la dose du poison dont on se propose d'étudier les effets.

Dans l'action du sulfate de pelletiérine sur le ventricule isolé de l'escargot, nous avons étudié deux phénomènes : d'une part, les temps nécessaires pour obtenir, suivant la dose, l'arrêt du ventricule, et d'autre part les modifications du rythme, de l'amplitude et du tonus dans la période qui précède l'arrêt.

Avec des concentrations moyennes, comprises entre 0,015 et 0,05 gr. %, on observe tout au début une accélération du rythme, à laquelle fait suite bientôt un ralentissement graduel. Dès le début de l'action, le tonus diastolique augmente progressivement et l'amplitude diminue. Finalement, on atteint l'arrêt du ventricule en systole, et ceci d'autant plus vite que la concentration du poison est plus forte (fig. 5).

Après cet arrêt en systole, le ventricule reste le plus souvent excitable mécaniquement et électriquement. Une excitation mécanique unique provoque momentanément une baisse du tonus et une révolution cardiaque immédiatement suivie d'un retour à l'état de contraction systolique; d'autres fois l'excitation est suivie d'une série de contractions d'amplitude décroissante avec augmentation graduelle du tonus diastolique et retour à l'état systolique (fig. 5 en A).

Dans une certaine mesure, les phénomènes observés sont réversibles; c'est-à-dire que si, peu après l'arrêt du ventricule, on le lave avec une solution de Ringer exempte de pelletièreine, le ventricule se relâche et se remet à pulser suivant un rythme régulier. Il s'en faut cependant que les phénomènes soient assez parfaitement réversibles pour que l'organe ainsi lavé se comporte comme un organe neuf lorsqu'on fera agir sur lui pour une seconde fois le poison; en général, il se montrera notablement plus sensible. Si l'on veut pratiquer des recherches quantitatives, il faut toujours, pour chaque dose à étudier, utiliser un cœur neuf.

Les doses supérieures à 0,05 gr. % entraînent un arrêt plus rapide en systole, sans phase nette d'accélération du rythme. Au contraire, avec les doses inférieures à 0,01 %, le ventricule continue à battre régulièrement, le rythme montre parfois une fugace et légère accélération, le tonus et l'amplitude ne sont guère modifiés et l'on n'observe plus ensuite que les modifications lentes et graduelles caractéristiques de la fatigue d'un organe fragile astreint à un travail mécanique notable.

Nous préciserons tout ce qui précède par les données numériques suivantes, moyennes d'expériences nombreuses. Voici d'abord les temps nécessaires pour obtenir l'arrêt, en fonction de la dose utilisée (fig. 6) :

CONCENTRATION %	ARRÊT AU BOUT DE
1	10 secondes
0,25	25 —
0,064	34 —
0,022	98 —
0,014	114 —
0,010	440 —

Voici, d'autre part, avec les diverses doses, les variations du rythme et de l'amplitude de 20 en 20 secondes. Dans ce tableau, nous ferons égales à 100 les valeurs du rythme et de l'amplitude dans la période qui précède immédiatement l'application du poison. Nous indiquerons les augmentations du tonus diastolique mesurées en millimètres sur les tracés :

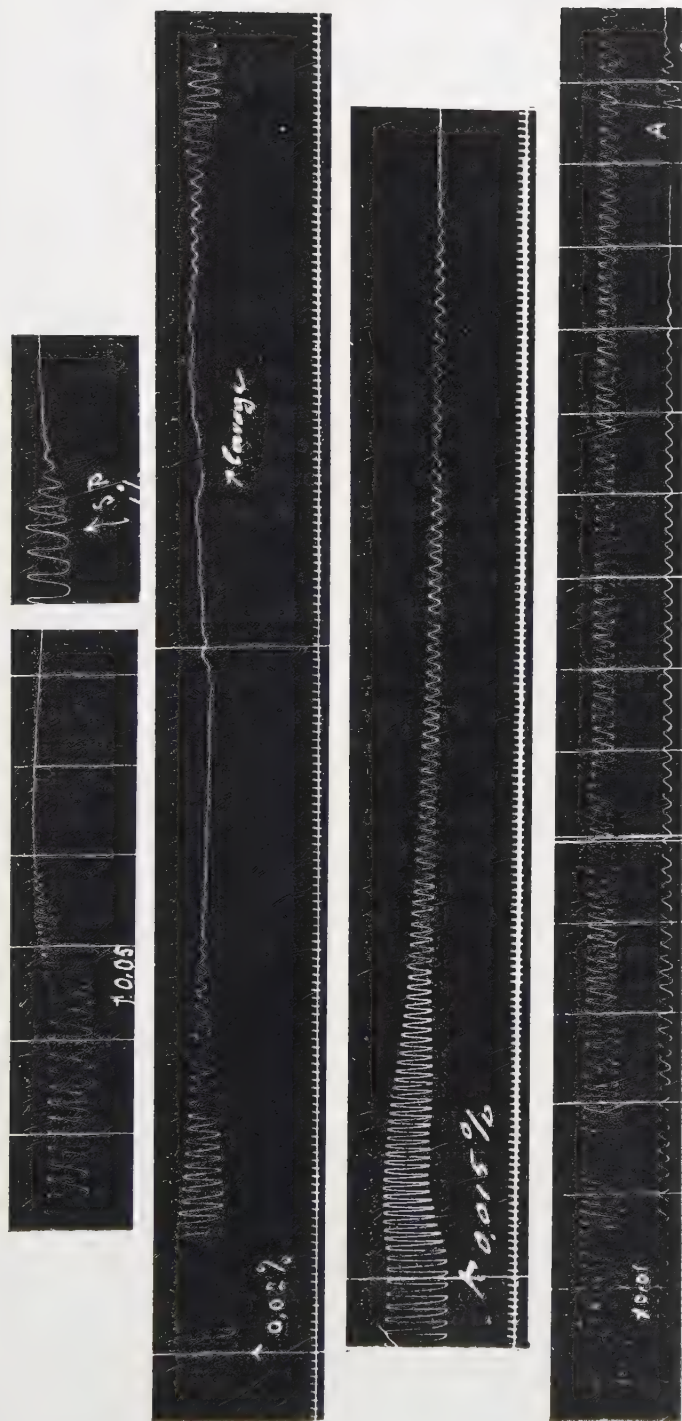


FIG. 5. — Action du sulfate de pelletiérine sur le ventricule d'*Helix pomatia* (sur les tracés des doses 0.05 et 0.01 %, les traits verticaux indiquent des intervalles de 10 secondes; ailleurs, temps marqué en secondes).

1 ‰			0,25 ‰			0,064 ‰			0,022 ‰			0,014 ‰			0,01 ‰		
r	a	t	r	a	t	r	a	t	r	a	t	r	a	t	r	a	t
100	100	0	100	100	0	100	100	0	100	100	0	100	100	0	100	100	0
0	0	3	45	20		95	34	3	112	63	0	122	86	2	104	98	0
			0	0		23	11	4	104	39	3	131	55	2,5	108	95	0
						11	6	4,5	96	25	3	117	22	3	108	93	0
						2	2	5	74	19	3	87	18	3	107	90	0
						0	0		64	13	3	69	10	3,5	105	88	0
									32	7	3,5	66	7	3,5	104	86	0
									16	3	3,5	55	2	3,5	101	84	0
									16	3	3,5	17	2	3,5	98	81	0

Toutes les données numériques qui précèdent ont été obtenues sur l'escargot hibernant (l'escargot d'été se comporte du reste sensiblement de même).

Notons en passant que la nicotine, qui présente une action cardiovasculaire analogue à celle de la pelletiérine chez les animaux à sang chaud, agit de la même façon que la pelletiérine sur le ventricule d'*Hélix* qui présente une très grande sensibilité vis à vis de cet alcaloïde.

Cette sensibilité relativement grande du cœur de l'escargot vis-à-vis de la pelletiérine contraste avec la résistance que présente le même cœur avec de nombreux autres poisons (strychnine, digitaline et ouabaine).

Comme certains auteurs, DE ROCHEMURE et DUJARDIN-BEAUMETZ en particulier (comme nous le verrons plus loin) ont voulu faire de la pelletiérine un poison curarisant, nous avons étudié comparativement l'action du curare sur ce même organisme, et nous avons constaté, contrairement à CARLSON (*J. gén. Phys.*, IV, 559, 658; 1921-22) qu'elle est très faible. Soit dans le liquide de Ringer, soit dissous dans l'hémolymph, le curare, même aux doses de 0,5 et de 1 % n'exerce pas, en effet, d'influence appréciable sur l'activité de l'organe. Les pulsations se poursuivent avec régularité pendant des heures sans diminuer d'amplitude; le rythme se ralentit d'une façon très lente et graduelle, comme cela a lieu même avec un ventricule non soumis à une action toxique et baigné d'hémolymph ou de solution de Ringer pure. Le produit dont nous avons fait usage possédait cependant une action curarisante tout à fait normale, aux doses habituelles, sur la grenouille.

Par conséquent, dans nos expériences, le curare appliqué au ventricule de l'escargot dans les mêmes conditions que la pelletière se distingue de celle-ci par sa presque complète innocuité. Bien plus, l'action du curare est, dans une certaine mesure, antagoniste de celle de la pelletière, comme le montrent les expé-

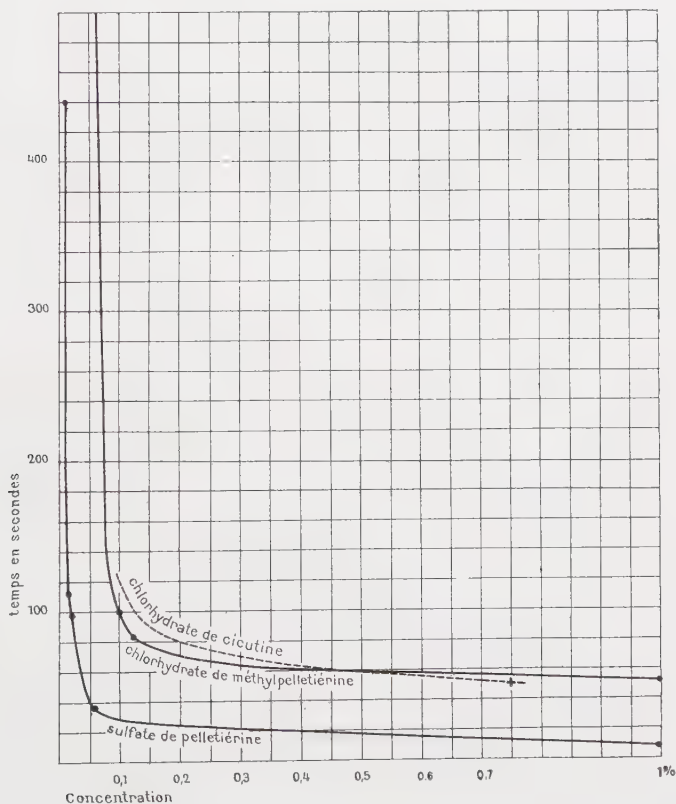


FIG. 6. — Durée de la partie du cœur d'escargot en fonction de la dose de poison.

riences suivantes faites sur des cœurs immergés depuis 10 minutes dans une solution de curare à 0,5 %. En substituant à cette solution une solution de sulfate de pelletière, on obtient encore l'effet caractéristique de ce poison, mais avec un retard considérable, puisque, pour des doses de pelletière comprises entre 0,1 et

0,02 % qui devraient arrêter l'organe en un délai allant de 30 à 100 secondes, l'arrêt systolique ne survient qu'au bout de 225 à 250 secondes.

Dans d'autres expériences, nous avons maintenu en permanence le curare (0,5 %) pendant que nous faisons agir des doses croissantes de sulfate de pelletière. Dans ces conditions, le seul effet obtenu a été une accélération passagère du rythme après chaque nouvelle addition de pelletière. Les autres effets du poison : diminution d'amplitude, augmentation du tonus, arrêt en systole, font complètement défaut, même à la dose de 0,1 % qui provoque dans les conditions normales l'arrêt de l'organe en systole au bout d'un petit nombre de secondes.

Action de la méthyl-isopelletière sur le ventricule d'*Hélix pomatia*

Nous avons opéré avec le chlorhydrate de méthyl-isopelletière (méthylpelletière de CH. TANRET) suivant le même mode opératoire que pour la pelletière. Qualitativement, l'action de cet alcaloïde sur le rythme, l'amplitude et le tonus est comparable à celle du sulfate de pelletière (fig. 7) : accélération passagère, avec les doses faibles et moyennes, diminution d'amplitude, augmentation du tonus et arrêt en systole, d'autant plus rapidement que la dose utilisée est plus forte. Mais au point de vue quantitatif, une différence assez notable se manifeste : si l'on compare les doses de sulfate de pelletière et de chlorhydrate de méthyl-isopelletière ayant à peu près même activité, on se rend compte que l'efficacité du second est nettement moindre que celle du premier.

Ceci ressort notamment de la comparaison des durées au bout desquelles survient l'arrêt dans le cas du sulfate de pelletière (voir page 30) et dans le cas du chlorhydrate de méthyl-isopelletière (chiffres ci-dessous. Voir aussi fig. 6).

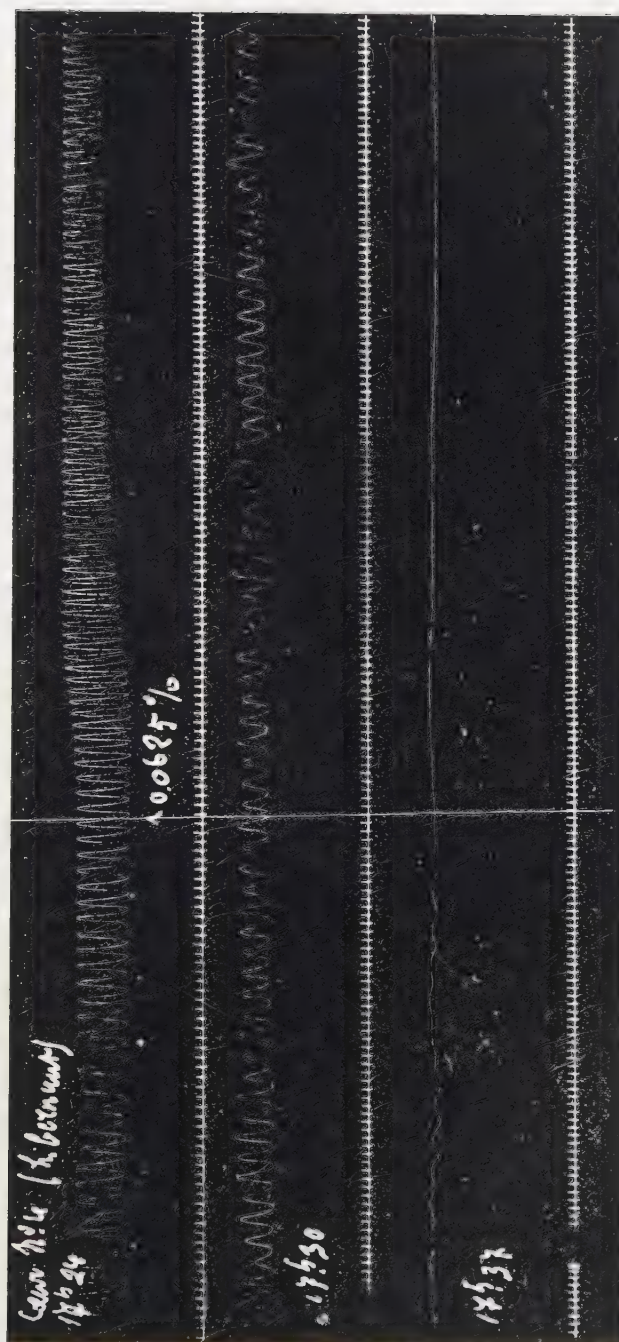


FIG. 7. — Action du chlorhydrate de méthyl-isopelletierine sur le ventricule d'*Helix pomatia* (temps en secondes).

CONCENTRATION ‰	ARRÊT AU BOUT DE
2	5 secondes
1	52 —
0,125	83 —
0,1	99 —
0,0625	510 —
0,02	plus grand que 600

Action de la pseudopelletiérine sur le ventricule d'*Hélix pomatia*

Cet alcaloïde a sur le ventricule d'*Hélix* une action qualitativement comparable à celle de la pelletiérine (accélération initiale, diminution de l'amplitude, augmentation du tonus, finalement arrêt en systole). Mais la pseudopelletiérine n'arrête le cœur qu'à des doses notablement plus élevées que les doses efficaces de pelletiérine et de méthyl-isopelletiérine.

Action de la semi-acarbazone de la pelletiérine sur le cœur d'*Hélix*

Ce dérivé se montre presque inactif sur le ventricule de l'escargot (comme sur la pression artérielle du chien). Le seul effet qui subsiste encore est l'accélération temporaire du rythme au début de l'action. Il n'y a, par contre, aucune modification caractéristique de l'amplitude, ni du tonus, et le cœur continue à pulser, même sous l'influence prolongée d'une dose de 1/100. L'inactivité à peu près totale de cet alcaloïde sur le cœur d'*Hélix* nous montre ici, une fois de plus, l'importance de la fonction aldéhydique de la pelletiérine dans son action cardiaque.

Action de la pelletiérine sur le ventricule d'*Ostrea edulis* et de l'Ecrevisse

Pour nous rendre compte dans quelle mesure les faits que nous avons observés avec l'escargot pouvaient être appliqués à d'autres invertébrés, nous avons répété quelques-unes de nos expériences sur le ventricule de l'huître et de l'écrevisse.

Quoique plus fragile que celui de l'escargot, le ventricule de l'huître peut être aussi facilement isolé et suspendu à un levier inscripteur. Comme liquide nous avons utilisé dans ce cas l'eau de mer que l'animal avait conservée entre ses valves. Nous dissolvions dans cette eau le poison dont nous voulions étudier les effets. Les expériences nous ont montré que la pelletiérine agissait de même façon et sensiblement aux mêmes doses que sur le ventricule de l'escargot : rapide arrêt en systole aux doses fortes, accélération, diminution d'amplitude et augmentation graduelle du tonus aux doses plus faibles (fig. 8).

Dans nos expériences sur le cœur de l'écrevisse, étant donnée la concentration saline élevée de l'hémolymph de cet animal, nous avons utilisé une solution de Ringer isotonique à NaCl 12 p. 1000. Le sulfate de pelletiérine n'agit nettement sur cet organe qu'à très forte dose (au moins 1 %); il semble provoquer dès le début une accélération qui va en augmentant, tandis que l'amplitude diminue; finalement on observe des pulsations très faibles et rapprochées qui vont en s'atténuant de plus en plus jusqu'à l'arrêt, mais celui-ci ne survient que 15 ou 20 minutes après le début de l'action. Le cœur de l'écrevisse ne présente donc nullement vis-à-vis de la pelletiérine une sensibilité comparable à celle de l'escargot ou de l'huître. De plus, la pelletiérine n'a sur lui aucun effet contracturant.

Action de la pelletiérine sur les sinus contractiles des embryons d'*Agriolimax agrestis*

Nous avons voulu étudier enfin l'action des alcaloïdes du grenadier sur un autre organe à contraction rythmique : les sinus contractiles des embryons de limace.

Dans une série de publications (*J. Physiol. et Path. gén.* XXII, 575; 1924. *C. R. Soc. biol.* LXXXIV, 788, 1923 et XCI, 260; 1924), notre ami HENRY CARDOT, seul, ou en collaboration avec E. BACHRACH, a étudié ces sinus au point de vue physiologique. Leur intérêt est qu'ils nous

représentent des organes rythmiques essentiellement temporaires, apparaissant très tôt au cours du développement embryonnaire, disparaissant bien avant l'éclosion, et très vraisemblablement dénués de tout élément nerveux. Situés aux deux extrémités de l'embryon, ces deux sacs à parois minces se renvoient alternativement l'hémolymphe, alors que le cœur n'est pas encore ébauché. Le sinus postérieur, pourvu de belles fibres en fuseau, semble être, sinon le seul, du moins le principal sinus moteur; le sinus antérieur paraissant se distendre à peu près passivement lors de la systole du sinus postérieur et se vider, au contraire, lors de sa diastole, grâce à l'élasticité de sa paroi.

Les expériences ont été faites sur des œufs d'*Agriolimax agrestis*, renfermant des embryons arrivés à ce que CARDOT distingue comme le 5^e stade du développement. Les œufs sont immergés dans de l'eau renfermant l'acaloïde à étudier, au pH : 7,7. Grâce à la transparence de la coque, il est facile de compter au microscope les pulsations du sinus postérieur et d'en apprécier les amplitudes.

Les effets obtenus avec le sulfate de pelletierine ont été à peu près superposables à ceux obtenus avec le ventricule d'*Hélix* : diminution de l'amplitude des pulsations, relâchement de moins en moins complet du sinus, ralentissement graduel du rythme (parfois après une accélération temporaire) et finalement arrêt de l'organe en contracture durable. Lorsque cet arrêt se produit, le sinus antérieur est fortement dilaté sous la pression du liquide chassé du sinus postérieur, indication supplémentaire pour attribuer comme CARDOT l'a déjà fait un rôle moteur prépondérant au sinus postérieur et un rôle passif au sinus antérieur.

Nous signalerons en outre un phénomène perturbateur qui survient postérieurement à l'arrêt des sinus et qui pourrait donner lieu à des interprétations erronées. On voit, au bout d'un certain temps après l'arrêt, que le sinus postérieur semble se relâcher un peu, comme s'il se remplissait à nouveau de liquide. Et bientôt de petites pulsations plus ou moins

régulières font à nouveau leur apparition. Mais au lieu que les pulsations normales nous présentent des mouvements alternatifs des deux sinus, nous voyons ici des pulsations synchrones des deux sinus. En réalité, ce phénomène n'a rien à voir avec une activité propre des sinus. Il traduit l'action du poison sur les muscles du pied et de la masse viscérale de l'embryon. Sur ces muscles, comme sur le pied de l'escargot, la pelletiérine exerce une action contractu-

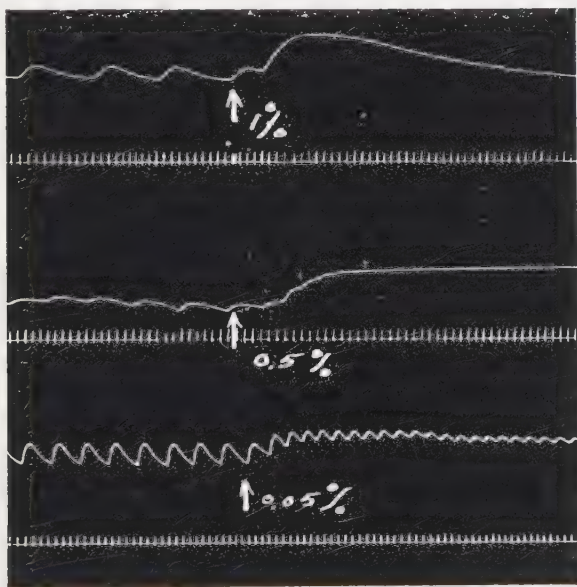


FIG. 8. — Action du sulfate de pelletiérine sur le ventricule de l'huître (temps en secondes).

rante énergique. Des contractions toniques surviennent qui chassent les liquides vers les sinus et, graduellement, ceux-ci se distendent de plus en plus, alors que les régions intermédiaires restent finalement contracturées au maximum.

Si nous comparons l'action de la pelletiérine à celle de ses dérivés, les résultats obtenus sont tout à fait conformes à ceux que nous avons précédemment donnés.

Le sulfate de pelletiérine à la dose de 1% arrête le sinus postérieur en 8 minutes; à 0,1 %, il l'arrête en

20 minutes, et à 0,01 % il ne l'arrête pas en 24 heures.

Le chlorhydrate de méthyl-isopelletiérine est moins actif, puisque, à 0,2 %, il faut plus de 2 heures pour obtenir l'arrêt.

Nous noterons que les arrêts obtenus avec les diverses doses qui viennent d'être indiquées ne sont pas irrémédiables. En général, si on remet les œufs dans l'eau pure, les embryons reviennent graduellement au bout de quelques heures à l'état normal et poursuivent ensuite leur développement jusqu'à l'éclosion.

CONCLUSIONS

Sur les divers organes contractiles des Invertébrés que nous avons étudiés, la pelletiérine provoque d'abord une accélération passagère du rythme, puis un ralentissement, avec diminution de l'amplitude des contractions, augmentation du tonus et, finalement, arrêt en systole. Il en est de même, mais à des degrés moindre, des autres alcaloïdes du grenadier, méthyl et pseudopelletiérine. La grande sensibilité du cœur des mollusques aux poisons précédents contraste avec sa résistance à de fortes doses de curare. L'action préalable du curare sur le ventricule de l'escargot supprime d'ailleurs en grande partie les effets de l'intoxication par la pelletiérine : la diminution d'amplitude, l'augmentation du tonus, l'arrêt en systole ne se produisent plus; seule subsiste l'accélération passagère.

Les réactions observées tant sur le cœur des mollusques adultes que sur les sinus contractiles des embryons, se prêtent bien à des essais comparatifs et à la mesure de l'activité des différents poisons. On arrive par ces expériences à conclure que le chlorhydrate de méthyl-isopelletiérine est de six à dix fois moins actif que le sulfate de pelletiérine et peut, comme nous le verrons plus loin, se comparer au chlorhydrate de cicutine.

CHAPITRE II

Action de la pelletièreine sur la respiration

Comme dans leurs recherches sur l'action cardio-vasculaire de la pelletièreine, les auteurs, dans leurs études sur l'action de cet alcaloïde sur la respiration, ne donnent aucun tracé, mais tous sont d'accord pour signaler une action spécifique de cet alcaloïde sur la respiration.

Chez le lapin (DE ROCHEMURE, SCHRÆDER), comme chez le cobaye (BORDREAU, SCHRÆDER), le chien (CORONEDI), le pigeon (SCHRÆDER, LEUPOLD), la pelletièreine détermine un arrêt respiratoire précoce aux doses toxiques, avant l'arrêt du cœur, et paralyse le vague.

DE ROCHEMURE, à la dose de 20 centigrammes par la voie sous-cutanée, chez le lapin de 1.500 grammes (13 cgr. 3 par kg.), constate *tout d'abord de l'accélération de la respiration* qui diminue d'amplitude, *puis dans une deuxième phase un ralentissement progressif et enfin l'arrêt terminal.*

Ces faits sont confirmés, par CORONEDI, chez le chien, et par SCHRÆDER, chez le lapin, ainsi que par LOUP, chez le cobaye; mais tandis que DE ROCHEMURE et LOUP estiment que la paralysie de la respiration est due à une curarisation, SCHRÆDER et CORONEDI admettent que la pelletièreine accélère d'abord le rythme respiratoire et produit de la dyspnée par excitation du centre bulbaire respiratoire, puis ralentit et enfin arrête la respiration en paralysant ce centre.

EXPÉRIENCES PERSONNELLES

EXPÉRIENCE I

Chien 11 kilogrammes, chloralosé, *non atropinisé.*

Inscription de la pression carotidienne et de la respiration (par le pneumographe). Noter sur le tracé que l'inscription est directe et que chaque ascension de la courbe respiratoire correspond à une inspiration (fig. 3).

Fréquence respiratoire à l'état normal : 18 respirations par minute. Injection dans le bout central de la saphène de 3 centigr. de sulfate de pelletièreine (2 milligr. 7 par kilogramme).

Ascension rapide de la pression carotidienne et grandes pulsations, aspect typique d'un tracé adrénalinique.

Dix secondes après l'injection, apparition soudaine d'une inspiration extrêmement ample; le thorax se gonfle au maximum, accélération du rythme respiratoire très marquée atteignant 60 respirations par minute; la respiration reste accélérée dix secondes, puis se ralentit rapidement; dix secondes après, le rythme respiratoire n'est plus que de 14 respirations par minute et, 20 secondes plus tard, c'est-à-dire 30 secondes après l'injection, arrêt complet de la respiration. Celui-ci dure 70 secondes, puis la respiration réapparaît à sa fréquence normale, peu ample au début, mais revenant rapidement à son amplitude antérieure (au bout de 20 secondes environ).

EXPÉRIENCE II

Chien 6 kilogrammes, chloralosé, *non atropinisé*.

Inscription, comme ci-dessus, de la pression carotidienne. Fréquence de la respiration : 17 respirations par minute.

Injection dans le bout central de la saphène de 6 centigr. de sulfate de pelletièreine (1 centigr. par kilogramme); arrêt respiratoire brusque et définitif au bout de 5 secondes et mort de l'animal. (Notons qu'une telle dose, 1 centigramme par kilogramme, n'est pas mortelle chez un chien soumis à la respiration artificielle.)

EXPÉRIENCE III

Chien 12 kilogrammes, chloralosé et atropinisé (1 milligramme de sulfate d'atropine par kilogramme par la voie veineuse).

Injection dans la saphène de 6 centigrammes de sulfate de pelletièreine (5 milligr. par kilogr., fig. 4).

Fréquence antérieure de la respiration : 18 par minute.

Quinze secondes après l'injection, augmentation brusque de l'amplitude et de la fréquence respiratoire; cette dernière passe à 70 par minute; l'accélération respiratoire persiste 40 secondes, puis la fréquence de la respiration diminue et revient à la normale 75 secondes après le début de l'injection; cependant, elle reste pendant un certain temps un peu plus ample que normalement. Pas d'arrêt respiratoire, même temporaire.

Nos résultats, mis nettement en évidence par l'inscription graphique, confirment donc ceux des auteurs précédents; quant au mécanisme même de cette action respiratoire de la pelletièreine, nous ne pouvons toutefois conclure, avec DE ROCHEMURE et LOUP, à une action curarisante, du moins exclusive (sans toutefois nier une part possible d'un tel mécanisme aux doses nettement toxi-

ques). Nous nous rangeons actuellement à l'opinion de SCHRÖEDER et CORONEDI (action sur le centre respiratoire lui-même), tout en faisant remarquer que sur le chien atropinisé, comme le montre l'expérience ci-dessus, répétée plusieurs fois avec le même résultat, lorsque les terminaisons du vague sont paralysées par l'atropine, l'accélération initiale de la respiration déclanchée par la pelletiérine se produit toujours, mais que l'on n'observe plus l'arrêt respiratoire temporaire consécutif, du moins aux doses que nous avons employées.

CHAPITRE III

Action de la pelletiérine sur les muscles du squelette et leur nerf moteur

Ce chapitre traite d'un sujet qui est des plus controversé. Nous exposerons d'abord les résultats des différents auteurs qui se sont occupés de la question, puis nos expériences personnelles, et enfin nous essayerons de dégager les conclusions qui en découlent, bien que ce sujet nous paraisse encore très obscur.

DE ROCHEMURE et DUJARDIN-BEAUMETZ, qui ont étudié les premiers cette question, concluent d'une façon ferme à une action curarisante de la pelletiérine. Ils font de cet alcaloïde un corps tout à fait analogue au curare, au point de vue de son action musculaire : cinq gouttes de pelletiérine injectées sous la peau de la grenouille curarisent rapidement l'animal; l'excitation électrique du sciatique ne déclenche plus aucune contraction du gastrocnémien, alors que l'excitation directe du muscle reste efficace. L'action musculaire propre de la pelletiérine serait très tardive et se confondrait avec celle qui résulte de l'extinction de la vie de l'animal, tandis que l'action curarisante se manifesterait, au contraire, très rapidement (DE ROCHEMURE et DUJARDIN-BEAUMETZ). Pour les auteurs précédents, cette action paralysante de la pelletiérine sur le nerf moteur ne se retrouverait pas sur le nerf sensitif. En effet, après ligature de l'aorte (expérience de CLAUDE BERNARD), l'injection de pelletiérine dans la patte antérieure de la grenouille curariserait celle-ci, l'excitation électrique de ses nerfs ne déterminerait plus de contractions musculaires dans le membre antérieur, mais déclencherait des contractions réflexes dans les membres postérieurs. Le système nerveux sensitif serait donc respecté, à ce stade de l'intoxication du

moins. DE ROCHEMURE et DUJARDIN-BEAUMETZ localisent cette action curarisante de la pelletièreine sur la plaque motrice de ROUGET et s'appuient pour cela sur l'expérience suivante : Après immersion de la cuisse gauche d'une grenouille dans une solution de pelletièreine à 1 % (0 gr. 10 pour 10 gr. d'eau), (notons en passant que leur liquide n'est pas isotonique, l'expérience n'est donc pas sans reproche, le nerf ne baignant pas dans le liquide), la curarisation est complète au bout d'un quart d'heure, l'excitation du sciatique est inefficace, l'excitation directe du gastrocnémien déclenche des contractions normales. Au contraire, si le nerf seul est immergé, son excitation déclenche toujours de fortes contractions. DUJARDIN-BEAUMETZ et DE ROCHEMURE concluent par la phrase suivante : « Entre une grenouille curarisée et une grenouille intoxiquée par les sels de pelletièreine, il n'existe, sauf une période de convulsions plus marquée avec cette dernière, aucune différence, et nous avons pu obtenir avec les alcalis du grenadier toutes les expériences devenues classiques avec le curare; les résultats ont toujours été identiques. »

BORDREAU constate aussi une action curariforme chez la grenouille, cependant il ne conclut pas à une action similaire à celle du curare, « la pelletièreine augmentant l'amplitude du cœur de grenouille, le curare la diminuant. »

SCHRÖDER, par contre, s'oppose nettement aux conclusions de DUJARDIN-BEAUMETZ et DE ROCHEMURE et fait de la pelletièreine un poison vératrinisant. « La grenouille, après pelletièreine, sous l'action d'une excitation, fait un bond, puis les pattes postérieures restent étendues plus longtemps que normalement, quoique moins longtemps qu'après véatrine. » Cette action véatrinique serait musculaire et périphérique, la ligature préalable des vaisseaux d'une patte empêche son apparition dans la patte correspondante. La paralysie du muscle ne serait pas due, pour SCHRÖDER, à une curarisation, car elle nécessiterait de fortes doses (0 gr. 04 à 0 gr. 06) qui auraient déjà, elles aussi, une action paralysante sur l'excitabilité musculaire directe.

CORONEDI confirme et complète les résultats de SCHRÖDER. Il remarque que les faibles doses (0 gr. 006 de sulfate de pelletière Merck) augmentent rapidement la hauteur des contractions musculaires du gastrocnémien et suppriment les effets de la fatigue; les doses fortes ont un effet opposé et déterminent un abaissement progressif de l'amplitude (cet effet se manifesterait déjà aux faibles doses chez les animaux inanitiés). Pour CORONEDI, cette action serait essentiellement périphérique, musculaire, du moins pour les faibles doses excitantes. Cet auteur s'élève contre les conclusions de DUJARDIN-BEAUMETZ et DE ROCHEMURE et, avec SCHRÖDER, dénie à la pelletière toute action curarisante, du moins aux doses moyennes; il fait remarquer qu'aux doses élevées, du reste, la contraction musculaire directe est toujours diminuée. Enfin, il insiste sur le fait que les doses employées par DUJARDIN-BEAUMETZ et DE ROCHEMURE sont énormes, et doute de la pureté de leurs produits, la constitution chimique de la pelletière n'étant pas alors complètement établie.

Néanmoins, assez récemment (1916), un auteur suisse, LOUP, reprenant ces expériences, confirme les résultats de DUJARDIN-BEAUMETZ et de DE ROCHEMURE, contre SCHRÖDER et CORONEDI.

Comme DE ROCHEMURE, il enregistre la courbe des contractions directes et indirectes du gastrocnémien de la grenouille après injection de sulfate de pelletière dans les cuïs-de-sac lymphatiques de l'animal (mais il emploie, lui aussi, des doses fortes, voisines des doses toxiques). Il constate les faits suivants : « Sous l'influence de l'intoxication progressive, les contractions des gastrocnémiens d'abord normales, diminuent graduellement d'intensité et, au bout d'un certain temps, l'électrisation du nerf reste sans effet, alors que l'excitation du muscle provoque encore des contractions normales; il se produit donc une véritable curarisation. Pendant toute la durée de l'expérience, la décontraction musculaire conserve sa brusquerie normale; jamais elle ne dessine la courbe descendante allongée, caractéristique des effets de la vératrine. Les résultats demeurent sem-

blables lorsqu'on opère sur des grenouilles en voie de désintoxication pendant la période où la paralysie s'étant dissipée, la raideur musculaire, attribuée par SCHRÆDER à un phénomène de véatrinisation, présente toute sa netteté. Ici encore la courbe de contraction musculaire s'inscrit normalement. »

Pour LOUP, la pelletièreine n'exercerait donc pas une action véatrinique sur le muscle strié, comme l'admet SCHRÆDER. L'attitude spéciale de la grenouille après le saut, sur laquelle s'appuie SCHRÆDER, serait pour LOUP un phénomène banal provoqué par l'épuisement. LOUP reproduit également l'expérience de CLAUDE BERNARD avec la pelletièreine avec un résultat positif comme DUJARDIN-BEAUMETZ et DE ROCHEMURE. Il constate, de plus, que les mouvements spontanés disparaissent déjà, alors que les contractions musculaires provoquées par l'électrisation du tronc nerveux sont encore à peu près normales.

Tout en ne déniaut pas la réalité des phénomènes observés, *in situ*, par LOUP, et malgré la date récente de ses travaux et la pureté du produit qu'il emploie (pelletièreine de la Société suisse pour l'industrie chimique de Bâle), nous ne pouvons admettre une action de la pelletièreine identique à celle du curare, du moins aux doses pharmacologiques. Notre opinion s'appuie sur les expériences que nous avons faites avec la préparation neuro-musculaire de grenouille (gastrocnémien isolé avec son sciatique). Ce sont ces expériences que nous allons maintenant décrire.

EXPÉRIENCES PERSONNELLES

Devant les contradictions que nous venons d'exposer, nous nous sommes proposé de reprendre l'étude de l'action neuro-musculaire de la pelletièreine et des alcaloïdes pipéridiniques. Nous nous sommes adressés, dans ce but, à la méthode nouvelle du professeur L. LAPICQUE, qui donne une mesure si précise de l'excitabilité. Nous avons mesuré les paramètres de l'excitabilité du sciatique et du gastrocnémien de grenouille à l'état normal et après

immersion dans des solutions de concentration déterminée des alcaloïdes précédents; ces paramètres sont la *rhéobase* et surtout la *chronaxie*, telles que LAPICQUE les a définies. Tout d'abord, avant d'exposer les résultats de nos recherches, nous voulons adresser ici, encore une fois, tous nos remerciements à H. CARDOT, qui nous a dirigé constamment dans cette étude faite dans le laboratoire de M. le professeur ROGER (laboratoire de physiologie de la Faculté de Médecine).

Pour faciliter la compréhension de nos expériences, nous allons tout d'abord résumer ce qu'est la *chronaxie* et sa mesure pratique. Nous ferons pour cela de très larges emprunts à l'article récent de H. CARDOT et J. REGNIER : « Contribution à l'étude pharmacologique du chlorhydrate de cocaïne (*Bulletin des sciences pharmacologiques*, XXIII, 10, 1926).

DÉFINITION DE L'EXCITABILITÉ D'UN NERF OU D'UN MUSCLE

Un muscle gastrocnémien, isolé avec le sciatique qui l'innerve, (fig. 9) est excité par des passages de courant de pile. A cet effet, le nerf repose sur deux électrodes (fils d'argent chloruré) distantes d'environ un centimètre et reliées chacune aux deux bornes d'un réducteur de potentiel permettant de fractionner par dixièmes et par centièmes, le voltage total fourni par quelques accumulateurs. Un interrupteur convenable (rhéotome balistique), placé sur le circuit d'excitation, permet de le fermer pendant un temps donné et réglable. Dans ces conditions, lors de la fermeture du courant, et en admettant que celui-ci ne comporte pas de self appréciable, l'intensité du courant passe brusquement de 0 à une valeur i , fixée à volonté par la manœuvre du réducteur de potentiel. Cette intensité i peut être lue directement sur un galvanomètre placé en série avec la préparation, ou calculée d'après le voltage employé, si l'on connaît la résistance exacte du circuit, y compris le segment nerveux excité. A condition que les électrodes employées pour l'excitation ne présentent pas de polarisation notable, cette intensité reste constante pendant toute la durée de passage du courant. Elle retombe brusquement à zéro quand on rouvre l'interrupteur. Le nerf est traversé par une onde galvanique rectangulaire (fig. 10). On sait qu'il n'y a excitation qu'à la fermeture et à l'ouverture du courant. C'est seulement l'excitation de fermeture que nous aurons à considérer, car c'est la seule qui se produise avec les courants de courte durée que nous utiliserons. Et pour que cette excitation, déclenchée dans le nerf au niveau de la cathode puisse se propager librement vers le muscle, sans traverser le segment nerveux parcouru par le courant constant,

il faut opérer en courant descendant, la cathode étant dans ce cas l'électrode la plus voisine du muscle.

En opérant avec des intensités très faibles avec des ondes galvaniques rectangulaires d'une durée relativement longue (1/10 à une seconde), on n'obtient d'abord aucune excitation c'est-à-dire aucune contraction du muscle. Si l'on augmente graduellement l'intensité des excitations, il arrive un moment où, pour une certaine intensité, l'on atteint le seuil de l'excitation. Cette intensité, correspondant au seuil, est la même pour une préparation donnée, quelle que soit la durée du passage du courant, pourvu que celle-ci reste supérieure à une valeur donnée (*temps utile*), variable avec les tissus considérés (dans le cas du gastrocnémien de grenouille, supérieure à quelques millièmes secondes). Si l'on diminue notablement la durée des excitations, dès que cette durée devient inférieure à une certaine valeur (*temps utile*), il faut, pour atteindre le seuil de l'excitation, augmenter l'intensité du courant, et cela d'autant plus qu'on diminue davantage sa durée de passage. Cette variation systématique de l'intensité liminaire en fonction de la

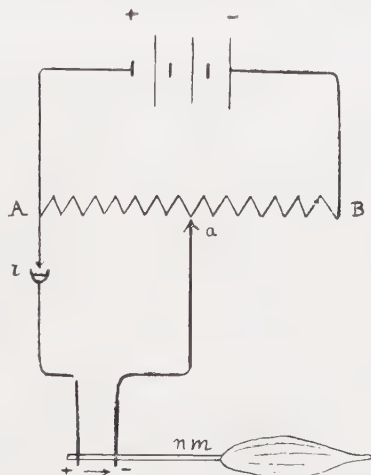


FIG. 9. — Schéma de l'excitation sur les courants galvaniques. *a* : contact mobile du réducteur de potentiel A.-B.; *r* : interrupteur (ou rhéotome balistique). *nm* : préparation nerf-muscle.



FIG. 10. — Onde galvanique rectangulaire d'intensité *i* et de durée *t*.

durée du passage du courant peut être résumée sous forme graphique en portant en abscisses les durées *t* des ondes rectangulaires et en ordonnées les intensités liminaires *i*. La courbe obtenue ressemble à une hyperbole équila-

tère (fig. 11). Cette courbe, valable pour tous les tissus contractiles (elle s'étale seulement davantage avec les tissus lents), peut donc renseigner d'une façon exacte sur l'excitabilité d'un tissu donné. En pratique, comme l'a montré LAPICQUE, le même but peut être atteint par la simple mesure de deux éléments qui constitueront les deux paramètres de l'excitabilité : 1° Détermination de l'intensité donnant le seuil pour les courants de longue durée; à cette intensité, LAPICQUE a donné le nom de *rhéobase*. 2° Détermination de la durée nécessaire pour obtenir une réponse musculaire en employant une intensité double de la *rhéobase*; LAPICQUE a désigné ce temps du nom de *chronaxie*.

Ces deux paramètres n'ont pas l'un et l'autre la même valeur lorsqu'il s'agit de nous renseigner sur l'excitabilité d'un tissu. La *rhéobase* varie dans une large mesure au cours d'une même expérience, suivant les contingences expérimentales. La *chronaxie*, au contraire, est, dans une très large mesure, fixe et indépendante de ces contingences. Sa mesure directe nécessite l'emploi de rhéotomes balistiques permettant de faire passer des courants très brefs. Mais LAPICQUE l'a notablement simplifiée en substituant aux ondes galvaniques des décharges de condensateurs.

On appelle constante de temps de la décharge d'une capacité C dans un circuit de résistance R , le produit $R \times C$. La durée de la décharge croît avec la valeur de ce produit $R \times C$. Plus la capacité utilisée est grande, plus la durée de la décharge est longue. En employant pour l'excitation d'un nerf une capacité de 10 microfarads par exemple, l'onde excitante traversant le nerf au moment de la décharge se comporte comme une excitation galvanique de longue durée. Autrement dit, si avec une telle capacité on recherche quel est le plus faible voltage de charge qui rende possible une réponse de la préparation musculaire lors de la décharge, on trouve un voltage identique à celui qui correspond à la *rhéobase* dans l'excitation galvanique. En employant de petites capacités, au contraire, le seuil de l'excitation ne s'obtient plus avec le voltage *rhéobasique* comme voltage de charge, mais avec des voltages d'autant plus forts que la capacité utilisée est plus faible. On retombe ici sur une loi de variation du voltage de charge en fonction de la capacité (donc de la durée des excitations), loi qui peut s'assimiler, quant à sa forme, à celle donnée par l'excitation au moyen des ondes galvaniques rectangulaires.

On peut alors rechercher quelle est la plus petite capacité C permettant d'atteindre le seuil de l'excitation, quand on effectue la charge du condensateur avec un voltage double du voltage *rhéobasique*. Les recherches expérimentales de L. et M. LAPICQUE ont montré que la *chronaxie* pouvait être déduite de la valeur C , à condition de connaître la résistance en ohms R du circuit de décharge, C étant exprimée en farads, R en ohms, la valeur de la *chronaxie* est donnée en secondes par la formule : $t = R.C \times 0,37$.

TECHNIQUE

L'outillage utilisé a été le suivant :

- I. — Une source de potentiel : 5 accumulateurs de 2 volts;
- II. — Un réducteur de potentiel permettant de fractionner ce voltage par dixièmes et par centièmes;

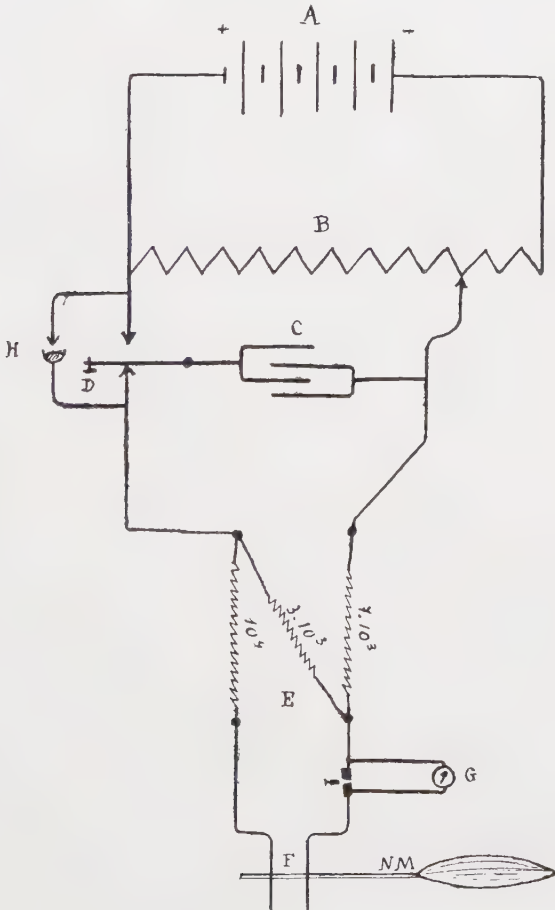


FIG. 12. — Schéma du montage pour l'excitation par les décharges de condensateurs. A, source de potentiel; B, réducteur de potentiel; C, boîte de capacité étalonnées; D, clé de charge et de décharge; E, boîte de résistances formant shunt; F, excitateur; G, galvanomètre; N.M., préparation nerf-muscle; H, interrupteur à mercure.

III. — Une série de capacités étalonnées contenant une première capacité de 5 ou 10 microfarads, puis 1, 2, 2 et 5/10 de microfarads; 1, 2, 2 et 5/100 de microfarads et 1, 2, 2 et 5/1.000

de microfarads. Un combinateur permet de mettre dans le circuit d'excitation telles ou telles de ces capacités et de réaliser une capacité totale réglable à volonté;

IV. — Une clé de charge et de décharge;

V. — Une boîte de résistance disposée de façon à shunter la préparation;

VI. — Un excitateur;

VII. — Un interrupteur à mercure relié aux deux bornes extrêmes de la clé à double contact faisant la charge et la décharge.

La figure 12 résume le montage de ces diverses parties. En résumé, une capacité graduable à volonté est chargée en appuyant sur la clé de charge à un potentiel réglé par le réducteur; en laissant revenir la clé dans sa position de décharge, cette capacité se décharge dans le circuit d'excitation qui comprend 10.000 ohms de résistance, dont 3.000 shuntent la préparation.

Une résistance de 10.000 ohms est placée en série avec cette dernière. Cette disposition de résistances rend constante pratiquement la résistance totale du circuit de décharge, même si la résistance de la préparation varie au cours de l'expérience.

Les mesures s'accomplissent de la façon suivante :

I. — Détermination du voltage rhéobasique, en cherchant quel est le plus faible voltage de charge nécessaire pour obtenir une excitation lors de la décharge d'une grande capacité (10 microfarads);

II. — Mesure de la chronaxie : Doubler le voltage rhéobasique trouvé et, avec ce voltage double comme voltage de charge, chercher, en allant des petites capacités aux grandes, quelle capacité atteint le seuil de l'excitation. Cette capacité chronaxique C , étant déterminée, donne la valeur absolue de la chronaxie par la formule : $t = 10' \times C \times 0,37$.

Quand on a seulement pour but, dans des expériences comme les nôtres, de suivre les variations de la chronaxie d'une même préparation, on peut se contenter, et c'est ce que nous avons fait, de suivre les variations de la capacité chronaxique C , sans calculer la valeur absolue de la chronaxie en temps.

III. — Immédiatement après avoir déterminé la chronaxie, vérifier que la rhéobase n'a pas changé, en constatant que le voltage rhéobasique correspondant à une grande capacité est toujours le même. Dans le cas contraire, recommencer toutes les déterminations.

Préparation de l'animal.

Après destruction du cerveau et de la moëlle de la grenouille à l'aide d'une épingle introduite dans le canal rachidien, on pratique une incision circulaire de la peau vers le milieu du corps de l'animal et on dépouille le train postérieur. Le sciatique est alors disséqué entre les racines lombaires et le genou, en évitant toute lésion et tout tiraillement. On sectionne ensuite le membre inférieur un peu au-dessus du genou, puis, après avoir coupé le tendon d'Achille en respectant les insertions supérieures du gastrocnémien, on sectionne les os de la jambe

en dessous du genou. La préparation comporte ainsi le seul muscle gastrocnémien avec ses insertions supérieures au niveau du genou et le nerf sciatique disséqué jusqu'à ses racines. A ces dernières, on laisse adhérer un fragment du canal rachidien, pour éviter autant que possible toute lésion de la région du tronc nerveux sur laquelle vont porter les excitations. La préparation est alors portée dans une chambre de paraffine à double compartiment, un pour le nerf, un pour le muscle; chaque compartiment est muni de deux électrodes en argent chloruré reliées aux bornes du circuit excitateur à l'aide d'un combiné. On mesure la chronaxie comme il a été dit plus haut. Dans l'intervalle des mesures on remplit la chambre avec une solution Ringer de la formule suivante : NaCl, 6,5; KCl, 0,14; CaCl², 0,12; CO³NaH, 0,20; PO⁴NaH², 0,01; EAU, q.s.p. 1.000 cc.

Les premières mesures faites avec une préparation qui vient d'être placée dans la chambre montrent parfois des variations de l'excitabilité résultant du traumatisme opératoire. Mais au bout d'une demi-heure environ, l'excitabilité se stabilise. Quand il en est ainsi, et dès qu'on obtient des chiffres successifs bien constants, on substitue au liquide de Ringer un Ringer identique, mais contenant en dissolution la dose de l'alcaloïde étudié. On laisse celui-ci agir un certain temps (1 à 5 minutes), puis on vide la chambre et on détermine les deux paramètres de l'excitabilité. On répète ensuite ces mesures de 10 en 10 minutes.

RÉSULTATS

Voici, à titre d'exemple, deux protocoles d'expériences :

EXPÉRIENCE I. — 13 janvier 1926.

Rana temporaria femelle, température 12 degrés.

NORMAL	VOLTAGE	CHRONAXIE DU SCIATIQUE
	rhéobasique du sciatique	exprimée en microfarads
—	—	—
3 heures 10'	0,85	0,011
3 — 20'	1	0,010
3 — 30'	0,9	0,010

Le sciatique est soumis à l'action du sulfate de pelletière à 0,50/1.000.

3 heures 40'	0,8	0,010
3 — 50'	0,85	0,010
3 — 53'	0,80	0,008
4 heures	0,9	0,007-0,008
4 — 10'	1	0,011
4 — 20'	1,75	0,011-0,012
4 — 30'	1	0,007-0,008
4 — 40'	0,9	0,007-0,008

Lavage au Ringer.

4 heures 50'	1	0,007-0,008
5 heures	1	0,008-0,009

EXPÉRIENCE II. — 11 février 1926.

Rana temporaria femelle. Température 13°

NORMAL	VOLTAGE		CHRONAXIE
	réhobasique		exprimée en microfarads
4 heures 15'	Nerf	: 0,35	0,019
—	Muscle	: 0,85	0,030
4 heures 25'	Nerf	: 0,35	0,024
—	Muscle	: 0,85	0,035
4 heures 35'	Nerf	: 0,35	0,021
—	Muscle	: 1,05	0,032

Le nerf est soumis à l'action du sulfate de pelletièreine à 1 % à 4 heures 45'.

4 heures 48'	Nerf	: 0,35	0,020
—	Muscle	: 0,85	0,033
4 heures 55'	Nerf	: 0,45	0,020
—	Muscle	: 0,85	0,034
5 heures 5'	Nerf	: 0,60	0,019
—	Muscle	: 0,90	0,038

Lavage au Ringer.

5 heures 15'	Nerf	: 0,55	0,019
—	Muscle	: 0,90	0,040

Le muscle est soumis à l'action du sulfate de pelletièreine à 1 % à 5 heures 20'.

5 heures 23'	Nerf	: 0,60	0,015
—	Muscle	: 0,90	0,040
5 heures 35'	Nerf	: 0,60	0,014
—	Muscle	: 0,85	0,040
5 heures 50'	Nerf	: 0,60	0,020
—	Muscle	: 2, 2	0,040
6 heures 5'	Nerf	: devenu inexcitable	
—	Muscle	: 5, 5	0,030
6 heures 15'	Muscle	: 5,15	0,043

Conclusions

De nombreuses expériences analogues aux deux précédentes, pratiquées à des concentrations variant entre 0,5/1.000 et 1/100, tant sur le nerf que sur le muscle, nous nous croyons autorisés à conclure que la pelletièreine, appliquée sur le nerf moteur (sciatique de grenouille), ne modifie pas sensiblement la chronaxie de celui-ci, même aux concentrations extrêmement fortes telles que celles de 1 %. En application directe sur le muscle (gastrocnémien), on n'observe également aucune

modification sensible de la chronaxie du muscle avec les concentrations plus faibles que 1 % et l'excitabilité indirecte subsiste. Ce n'est qu'à partir de cette concentration de 1 % et au bout d'un certain temps que l'on peut voir la suppression de la contraction musculaire par excitation indirecte et souvent précédée d'une légère augmentation de la chronaxie musculaire (expérience II). Mais il s'en faut que nous ayons observé dans toutes nos expériences une phase d'hétérochronisme net entre nerf et muscle, avant que survienne la perte de l'excitabilité indirecte.

Que conclure de ces expériences ? Faut-il affirmer, avec DUJARDIN-BEAUMETZ et DE ROCHEMURE, que la pelletiérine est un poison curarisant ? Non, car l'action curarisante est nulle avec les doses inférieures à 1 %. Ce n'est qu'avec des doses fortes (1 %), et assez tardivement, au bout de 45 minutes environ, qu'apparaît un effet qui pourrait être comparé à une curarisation. Mais, véritablement, ce n'est qu'une action curariforme bien atténuée. Il n'y a pas d'une façon régulière et constante un hétérochronisme bien net précédant la curarisation, comme cela est le cas avec le curare lui-même.

Nous pensons donc, avec CORONEDI, que les curarisations obtenues par DUJARDIN-BEAUMETZ, DE ROCHEMURE et LOUP par l'injection directe de l'alcaloïde sous la peau de la grenouille, sont dues soit à ce qu'ils ont utilisé des doses extrêmement élevées, soit à ce que leur produit était impur, la constitution chimique exacte de la pelletiérine n'étant alors pas encore complètement établie.

Méthyl-isopelletiérine, pseudopelletiérine et chlorhydrate de semicarbazone de la pelletiérine

Notre étude de l'action de la méthyl-isopelletiérine et de la pseudopelletiérine sur l'excitabilité musculaire n'est pas encore suffisamment avancée pour que nous puissions en donner ici les résultats.

Quant au chlorhydrate de semi-carbazone de la pelletiérine, agissant directement sur le sciatique de la grenouille, à partir de la concentration de 2/1.000, il semble

élever légèrement la chronaxie nerveuse. Sur le muscle, ce n'est qu'aux concentrations formidables, telles que celles de 5/100, que l'on constate aussi une légère élévation de la chronaxie musculaire. L'excitabilité indirecte est toujours maintenue; il n'y a jamais de phénomènes curariformes, *ce qui confirme encore une fois l'importance du blocage de la fonction aldéhydique et de l'élévation du poids moléculaire qui, comme nous l'avons vu, diminuent jusqu'à la rendre nulle, l'activité cardio-vasculaire de ce produit.*

Action de la pelletièreine sur le muscle des mammifères

Nous voudrions signaler ici un phénomène musculaire tout à fait particulier que nous avons observé chez le chien chloralosé. Après injections répétées à 5 ou à 10 minutes d'intervalle de fortes doses de pelletièreine dépassant le plus souvent largement la dose toxique en une fois, tout le corps de l'animal est pris de mouvements convulsifs généralisés, ou parfois localisés seulement aux extrémités. Brusquement l'animal ouvre la gueule, puis la referme, lève une patte, puis l'abaisse, bien qu'il soit anesthésié, et si la dose est suffisamment forte, on peut même arriver à un véritable état convulsif, une sorte de trépidation de l'animal sur la table d'opération. Ces mouvements apparaissent au cours de l'intoxication et, chose curieuse, persistent parfois plus d'une heure après la mort.

Ces phénomènes, du reste, ont déjà été entrevus par DE ROCHEMURE et SCHRÖDER; mais ces auteurs n'ont pas signalé leur persistance *post mortem*. Ils remarquent, en effet, eux aussi, après l'injection sous-cutanée ou intra-veineuse d'une dose toxique de pelletièreine, chez le pigeon, le cobaye et le lapin, des convulsions terminales. SCHRÖDER admet une origine centrale médullaire, par augmentation de l'excitabilité médullaire réflexe.

En réalité, les phénomènes sont plus complexes et leur origine toute différente. Quand on opère, comme nous l'avons fait, sur l'animal anesthésié et par injections

successives, on peut mieux les dissocier et les intensifier.

Voici, à ce propos, une expérience faite en 1922, au laboratoire de physiologie, devant M. le professeur Ch. RICHEL et sur sa demande. Elle nous paraît des plus démonstratives. J'étudiais à cette époque, avec M. TIFFENEAU, l'action cardiaque de la pelletiérine. Un certain jour, l'animal avait été thoracotomisé et soumis à la respiration artificielle. Vers la fin de l'expérience, les phénomènes convulsifs décrits ci-dessus étaient apparus comme d'habitude; l'expérience finie, j'avais arrêté le soufflet électrique respiratoire, et l'animal était mort d'asphyxie, celle-ci n'ayant nullement modifié les caractères des mouvements convulsifs qui persistaient toujours. Au moment où je m'apprêtais à quitter le laboratoire, laissant le chien mort s'agiter sur la table, le professeur RICHEL entra dans la salle et me demanda pourquoi je m'en allais en laissant sur la table d'opération un animal encore vivant. Quand je lui indiquai la cause de ces mouvements convulsifs, M. RICHEL s'est particulièrement intéressé au phénomène et, à sa demande, j'enlevai successivement le cœur de l'animal, puis je le décapitai. La tête isolée restait toujours le siège de mouvements réguliers d'ouverture et de fermeture des mâchoires, les pattes présentaient toujours aussi des mouvements rythmés. J'enlevai alors toute la colonne vertébrale de l'animal, puis je coupai successivement les troncs nerveux périphériques (sciatique et plexus brachial) : les mouvements des membres persistaient encore. Enfin je découpai des fragments musculaires; ceux-ci présentaient toujours des contractions régulières toutes les demi-minutes environ; peu à peu, au bout d'une heure, ces contractions musculaires s'affaiblirent et firent place à une sorte de fibrillation musculaire, chaque fibre paraissait se contracter isolément.

Le point d'attaque musculaire de la pelletiérine, dans ces phénomènes, nous paraît donc évident. Cependant il est fort probable que dans les convulsions toxiques, constatées sur l'animal non anesthésié, la moëlle joue un certain rôle, comme le pense SCHROEDER.

Nous avons également retrouvé cette action musculaire avec les fortes doses de méthyl-isopelletiérine. Tout récemment, nos camarades HAMET et HAZARD, les ont obtenues aussi avec la pseudopelletiérine. Quant à la semi-carbazone de la pelletiérine, les doses de 10 à 20 milligrammes par kilogramme que nous avons injectées au chien par la voie intra-veineuse ont été absolument inefficaces à ce point de vue. Il est vrai que ces doses n'ont également aucune action sur le cœur et la pression artérielle du chien, ce produit étant à peu près complètement inactif.

CHAPITRE IV

Action de la pelletiérine sur les muscles lisses des Vertébrés (Intestin et utérus isolés)

Les travaux parus sur l'action de la pelletiérine sur les muscles lisses des Vertébrés (estomac, intestin et utérus isolés) sont fort peu nombreux : nous n'avons pu relever dans la littérature que deux mémoires : celui de CORONEDI et celui de SAITO.

CORONEDI opère sur l'estomac du crapaud isolé et immergé dans un tube de verre de 5 centimètres de long : l'addition au Ringer de quelques gouttes de pelletiérine à 1 % produit une augmentation rapide de la hauteur des contractions spontanées de l'estomac ; la ligne d'ascension est beaucoup plus brusque et la courbe prend l'allure de celle d'un muscle strié. On peut même observer une contracture ressemblant à un véritable tétanos. Cette contracture ne serait pas supprimée par l'atropine. Aussi CORONEDI admet une action directe de la pelletiérine sur le muscle lisse des vertébrés.

SAITO opère sur l'utérus de cobaye isolé et observe, avec une concentration de 5/1.000 de pelletiérine, une contracture nette de l'organe qui est rapidement supprimée par l'addition au bain de HCl qui cependant contracture toujours une préparation neuve.

Nous avons repris l'étude de la pelletiérine sur l'intestin isolé de chien (sous la direction du professeur GAUTRELET, à qui nous adressons nos bien vifs remerciements pour l'aide si précieuse qu'il nous a accordée).

Notre technique a été la suivante :

On prélève dans la région pylorique, sur un chien saigné par section carotidienne, les 10 ou 20 premiers centimètres de duodénum ; on coupe des fragments de 2 centimètres de long

qu'on immerge ensuite dans 200 centimètres cubes de Tyrode maintenu à 37 degrés dans un bain-marie, à l'aide d'un thermostat électrique. On fixe une des extrémités d'un fragment sur un levier coudé, et on relie par un fin fil de soie l'autre extrémité à un léger levier inscripteur. Quand, au bout d'un quart d'heure à une demi-heure environ, suivant les cas, les contractions normales et spontanées de l'intestin sont enregistrées avec une amplitude et une régularité suffisantes, on ajoute au Tyrode la dose du produit à étudier.

En opérant dans de telles conditions, nous avons toujours obtenu une *élévation extrêmement nette du tonus* (Cf. fig. 13) avec une concentration de sulfate de pelletière de 1.25 à 5 pour 1.000 dans le Tyrode. Les doses faibles (1.25) augmentent également l'amplitude des contractions, tandis que les doses fortes (5/1.000) contracturent l'intestin et augmentent seulement le tonus; ces phénomènes sont durables et, à l'inverse de CORONEDI, nous avons toujours observé un relâchement complet du tonus par l'addition consécutive de sulfate d'atropine (5 milligr.); l'adrénaline (1/10 de milligr.) (fig. 13 bis) relâche également d'une manière intense le tonus élevé par la pelletière.

Il est donc probable que, dans l'action contracturante exercée sur le muscle lisse par la pelletière, le système nerveux extrinsèque joue un rôle important.

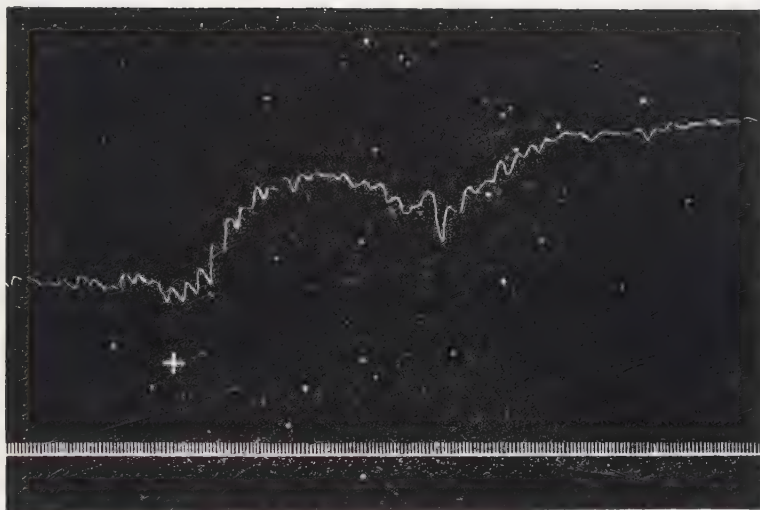


FIG. 13. — Intestin isolé de chien. En (+) : Addition au bain de Tyrode (200 cc.) de 75 centigr. de sulfate de pelletièreine (concentration 3,75/1.000). — En bas, temps en secondes.

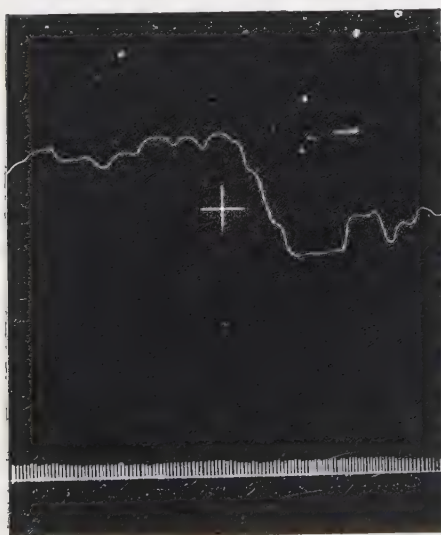


FIG. 13 bis. — Intestin isolé de chien ayant été soumis (fig. 13) à l'action de 75 centigr. de sulfate de Pelletièreine (concentration 3,75 pour 1.000). — En (+), addition au bain de Tyrode (200 cc.) de 1/10 de milligr. d'adrénaline (HCl), (concentration : 1/2 milligr. pour 100 cc.). — En bas, temps en secondes.

CHAPITRE V

Action de la pelletiérine sur les muscles des Invertébrés (Muscles lents)

Les recherches des auteurs qui se sont occupés de la question ont porté sur deux types très différents d'Invertébrés : l'aplysie (mollusque marin) et la sangsue. Leurs résultats sont très homogènes dans une même série, mais différent totalement d'un type d'animal à l'autre.

En effet, BOTTAZI, JORDAN, PELLET, BETHE et SCHÖNLEIN constatent que la pelletiérine diminue le tonus de l'aplysie. Pour SCHÖNLEIN, cette action serait en partie d'origine nerveuse centrale. La pelletiérine paralyserait les centres nerveux, l'excitation nerveuse directe provoquant encore des contractions de l'animal, alors que celui-ci reste dans l'immobilité complète, après badiageonnage des ganglions nerveux avec une solution de pelletiérine. Cette action serait également en partie périphérique, musculaire : sur un fragment d'animal sectionné et immergé dans une solution de pelletiérine, les lacunes ne se referment plus comme à l'état normal. BETHE, de même, constate qu'après ablation du système nerveux central, chez ces animaux, l'injection de pelletiérine produit encore une chute du tonus.

Sur la sangsue, par contre, DUJARDIN-BEAUMETZ et DE ROCHEMURE, ainsi que SAITO, constatent une action contracturante de la pelletiérine.

DUJARDIN-BEAUMETZ et DE ROCHEMURE, immergeant une sangsue dans une solution de pelletiérine à 2/1.000, obtiennent la mort de l'animal en un quart d'heure d'immersion. Celui-ci est *roulé en spirale* et ses ventouses sont contractées.

SAITO, injectant au même animal 1 cc. à 1 cc. 5 d'une solution de sulfate de pelletiérine Merck à 1/100 (dose

forte) (les doses faibles sont sans action), constate au bout de deux à trois heures (car la pénétration est lente) une contracture et un raccourcissement de l'animal. Celui-ci ne peut plus se fixer solidement, ni piquer; le corps devient dur au toucher, la contracture augmente par l'excitation mécanique, il se produit une augmentation générale et persistante du tonus avec impossibilité de mouvements coordonnés. Le même auteur, opérant sur des fragments musculaires de sangsues immergés dans une solution de pelletièreine à 0,2-0,5 %, obtient toujours une contracture très élevée et ici très rapide; elle disparaît vite par lavage à la solution de Ringer, et l'excitabilité se rétablit complètement; 0,01 % est inactif, 0,05 % donne déjà une contracture nette et longue. Les excitations tétaniques pratiquées pendant la montée de la courbe du tonus déclenchent des contractions dont la descente est très allongée, vératrinique; pendant la descente de la courbe du tonus, au contraire, les excitations tétaniques déterminent chaque fois, après la contraction qu'elles engendrent, une chute du tonus. Enfin, tandis que le chloroforme et la soude renforcent l'action contracturante de la pelletièreine, l'acide chlorhydrique qui, normalement, contracture, lui aussi, le muscle de la sangsue, supprime les contractures pelletièreiniques.

EXPÉRIENCES PERSONNELLES

Nous avons opéré sur le muscle du pied de l'escargot que nous avons immergé dans une solution de Ringer renfermant du sulfate de pelletièreine, en allant comme concentration de 2/1.000 à 1 %. Nous avons constaté dès l'immersion une contracture intense à 1/100, mais déjà très marquée à 2/1.000; le pied s'arque, se contracture fortement, devient totalement rigide et l'on observe une saillie marquée de l'appareil masticateur. Nous avons également observé une action contracturante analogue sur les muscles des embryons de limace (voir page 39).

Nous avons aussi recherché les modifications de la chronaxie du muscle de l'escargot. Pour cela, nous avons

opéré avec la technique du professeur LAPICQUE, en mesurant directement la chronaxie au chronaximètre, sous la direction de H. CARDOT. Voici le protocole de deux expériences prises au hasard parmi plusieurs autres aussi typiques :

Mesure de l'excitabilité du muscle du pied d'*Hélix pomatia* au moyen du chronaximètre du professeur Lapique

EXPÉRIENCE I. — 19 février 1926.

Liquide de Ringer de même composition que celui employé pour les recherches sur la grenouille.

NORMAL		VOLTAGE RHÉOBASIQUE	CHRONAXIE
—	—	—	—
4 heures	10'	4,4	1 (1)
4 —	25'	4,5	1
4 —	35'	4,6	1
4 —	48'	Immersion dans une solution dans le Ringer de sulfate de pelletière à 1 %.	
4 —	51'	7	1
5 —	1'	7	1
5 —	11'	9	1

L'expérience étant poursuivie, on constate une très légère ascension de la rhéobase; la chronaxie ne bouge pas

EXPÉRIENCE II. — 23 février 1926.

4 heures	30'	7	1
4 —	40'	9	1,5
4 —	50'	8	1

A cinq heures, on substitue au Ringer normal une solution de sulfate de pelletière à 2/1.000 dans du Ringer; la chronaxie ne bouge pas; la rhéobase s'élève très légèrement dans l'heure qui suit.

En résumé, la pelletière présente une action contracturante chez l'escargot, comme chez la sangsue, mais elle n'a aucune action sur la chronaxie musculaire de l'escargot, même à la concentration très forte de 1 %.

(1) Chiffre réel donné directement par le chronaximètre.

CHAPITRE VI

Action de la pelletièreine sur l'appareil oculaire

La pelletièreine, injectée dans la circulation générale, ou ingérée, possède une action myotique chez la grenouille comme chez le lapin et même chez l'homme (DUJARDIN-BEAUMETZ et DE ROCHEMURE). Chez l'homme, en ingestion ou par la voie sous-cutanée, elle déterminerait une congestion marquée du fond de l'œil (à la dose de 0 gr. 50), et de l'atrésie temporaire de la papille (?) (DUJARDIN-BEAUMETZ). Son action sur la musculature extrinsèque de l'œil (diplopie, due à une contracture spasmodique des muscles moteurs de l'œil, DUJARDIN-BEAUMETZ et DE ROCHEMURE), après injection d'une dose thérapeutique un peu forte chez l'homme, a même été utilisée avec succès par GALEZOWSKI dans le traitement des paralysies oculaires d'origine syphilitique ou autre. Ceci, du reste, demanderait confirmation.

CHAPITRE VII

Action de la pelletiérine sur la sécrétion de la glande sous-maxillaire

Frappé par la parenté chimique de la pseudopelletiérine et de l'atropine, tout récemment (juin 1926), R. HAZARD a étudié l'action de cet alcaloïde du grenadier sur la sécrétion de la glande sous-maxillaire du chien chloralosé, à l'aide de la technique classique : excitation de la corde du tympan à l'aide d'un charriot électrique de DUBOIS-REYMOND, avec un écartement constant des bobines, évaluation du débit normal de la salive sous-maxillaire par cathétérisme du canal de Warthon, pour une intensité électrique donnée, puis étude des variations du débit sous la double influence de l'alcaloïde injecté à l'état de sulfate dans la saphène et de l'excitant électrique. HAZARD constate, en négligeant les sensibilités individuelles, qui sont considérables, que la pseudopelletiérine diminue le débit de la sous-maxillaire faiblement aux doses de 1 à 2 centigrammes par kilogramme (intra-veineux), nettement aux doses de 4 à 5 centigrammes, et d'une manière presque absolue aux doses de 5 à 10 centigrammes par kilogramme. Mais l'intensité de l'excitant électrique joue ici un rôle important. Outre son action paralysante sur le vague (action qu'elle possède comme la pelletiérine), la pseudopelletiérine présente donc une autre action atropinique : l'arrêt de la sécrétion salivaire. Une telle action n'a jamais été encore signalée pour la pelletiérine et paraît, pour cet alcaloïde, par suite de sa structure chimique, peu probable.

CHAPITRE VIII

Action toxique de la Pelletière

Action toxique de la pelletière chez les Invertébrés

L'action toxique de la pelletière sur les Invertébrés a été étudiée jusqu'à présent uniquement sur les sangsues, les ténias et quelques mollusques.

DUJARDIN-BEAUMETZ et DE ROCHEMURE, immergeant des sangsues dans une solution de pelletière à 2/1.000, constatent la paralysie immédiate de la ventouse buccale et la paralysie de la ventouse caudale au bout d'une minute d'immersion. Au bout d'un quart d'heure environ, l'animal est complètement paralysé et tombe au fond du récipient, le corps roulé en spirale, les ventouses contractées, et meurt.

Avec l'iso-pelletière (pelletière racémique), la paralysie totale ne surviendrait qu'au bout de 20 minutes; après lavage et immersion dans l'eau pure à ce moment, la motilité normale réapparaîtrait le lendemain.

Avec la méthyl-pelletière (méthyl-isopelletière), à la même concentration, la motilité disparaîtrait au bout de 10 minutes et, après lavage, réapparaîtrait aussi le lendemain. Avec la pseudopelletière, toujours à 2 pour 1.000, il faudrait une demi-heure d'immersion pour immobiliser l'animal, et plus de vingt minutes pour paralyser la ventouse caudale; après une demi-heure d'immersion, rétablissement complet de l'animal le lendemain après lavage.

Pour ces deux auteurs, la méthyl et la pseudopelletière paralyseraient donc la sangsue sans la tuer; l'iso-pelletière la paralyserait plus longtemps; la pelletière paralyserait et tuerait toujours l'animal.

SCHÖENLEIN, injectant à des sangsues 1 à 1,5 cc. de sulfate de pelletière à 1/100, constate des phénomènes de contracture et d'immobilité (voir à ce sujet le chapitre : Action sur les muscles des Invertébrés, ainsi que pour les expériences faites sur les mollusques).

SCHRÖDER, enfin, opère sur le *Tænia serrata* pris sur le chat et immergé dans une solution à 37 degrés de NaCl et de CO_3Na^2 à 1/100; il constate que l'addition de sulfate de pelletière à 1/10.000 arrête les mouvements en cinq minutes; ceux-ci réapparaissent au bout de quinze à trente minutes après lavage. Si l'immersion dans le bain toxique est maintenue plus de dix minutes, l'arrêt des mouvements est définitif, et le *tænia* meurt irrémédiablement. Cette expérience est à rapprocher des constatations des premiers auteurs qui ont étudié l'action antihelminthique du grenadier et de la pelletière chez l'homme. BERANGER-FERAUD, le premier, a constaté qu'avec la pelletière l'administration d'un purgatif n'était pas indispensable, comme avec les autres antihelminthiques (fougère mâle), qui engourdissent seulement le parasite aux doses thérapeutiques. Il a souvent, en effet, observé l'expulsion de *tænia*s morts avec l'alcaloïde du grenadier donné à la dose de 30 à 40 centigr.

Action toxique de la pelletière chez les vertébrés

I. *Grenouilles*. — Nous citerons tout d'abord quelques expériences de DE ROCHEMURE et de JAILLET sur les têtards.

L'immersion dans une solution de pelletière à 2/1.000 supprimerait les mouvements de l'animal en sept minutes; celui-ci revient à la vie si on le remet alors dans l'eau pure, et manifeste des mouvements presque convulsifs. La pelletière à 2/1.000 aurait une action contracturante et convulsivante sur les pattes, mais ne produirait pas de paralysie. Les têtards remis dans l'eau pure conserveraient leurs mouvements de natation, mais mourraient le lendemain.

Sur la grenouille, opérant par la voie buccale, DUJARDIN-BEAUMETZ observe, après ingestion de 3 gouttes de

pelletièrene en solution au 1/10 (il ne donne pas le poids de ses gouttes), au bout de trois heures, de la paralysie des membres postérieurs caractérisée par la suppression presque complète de la motricité spontanée, avec conservation de la motricité réflexe, mais résolution complète de l'animal. Avec 6 gouttes, apparition de ces phénomènes au bout d'une heure et demie; ils persistent pendant douze heures. Pas de convulsions, ni de contracture de l'animal.

Par la voie sous-cutanée, pour DUJARDIN-BEAUMETZ et DE ROCHEMURE, les doses faibles, 1/2 goutte de pelletièrene au 1/10, détermineraient une paralysie de la grenouille pendant trois heures, la respiration hyoïdienne n'étant pas complètement suspendue, et le cœur restant normal, un peu affaibli seulement. Les doses fortes, 1 à 2 gouttes, de pelletièrene au 1/10, détermineraient des convulsions, de la contracture et de la raideur tétanique du tronc, et des mouvements convulsifs des muscles de la déglutition, puis de la paralysie et de la résolution musculaire rapide. A la dose de 5 gouttes d'une solution au dixième, la mort surviendrait en 2 minutes avec la pelletièrene, en 7 minutes avec l'isopelletièrene, en 15 minutes avec la méthyl-pelletièrene et en 25 minutes avec la pseudopelletièrene. Ces quatre alcaloïdes, pour ces auteurs, auraient une action analogue. Les muscles les plus voisins du point injecté sont touchés les premiers, puis les muscles de l'abdomen, puis l'appareil hyoïdien et enfin le cœur qui s'arrêterait en diastole, les mouvements réflexes persistant quelque temps après les mouvements volontaires.

SCHRÖDER donne comme chiffre de toxicité pour la pelletièrene la dose de 0,04 gr. à 0,06 gr. par la voie sous-cutanée, et constate une augmentation de l'excitabilité réflexe au début de l'intoxication, puis bientôt de la paralysie et de l'arrêt respiratoire. Aux doses plus faibles, 0,01 à 0,02 gr. (pour une grenouille de poids moyen), il observe au bout de 10 à 30 minutes une augmentation nette de l'activité réflexe, qui atteint son maximum le deuxième ou le troisième jour, puis revient à la normale le cinquième ou le sixième jour. Lors de

l'excitation maxima apparaissent des crises tétaniques qu'il attribue à une action médullaire réflexe, car elles ne sont pas supprimées par la section de la moëlle à son union avec le bulbe. Il constate également une action paralysante sur le cerveau, mais pendant un temps très court, dans les premières heures de l'intoxication, quand l'augmentation de l'excitabilité réflexe de la moëlle s'est manifestée nettement. A ce moment, en effet, la grenouille ne profite plus de l'occasion de fuir quand on la lui donne, mais effectue des bonds lourds quand on l'excite; on peut même la mettre sur le dos et la voir rester dans cette position jusqu'à ce qu'une excitation plus forte la ramène dans la position normale.

SCHRÖDER constate enfin une action vératrinisante périphérique que nous signalons dans le chapitre « Action sur les muscles du squelette ».

CORONEDI apporte des résultats un peu différents. Il note tout d'abord une toxicité un peu plus considérable pour la pelletièreine que les auteurs précédents. Il donne les chiffres suivants : 0 gr. 173 par kilogramme (sous-cutané) ce qui fait environ 5 milligr. pour une grenouille de 30 grammes pour la pelletièreine Merek, et 0 gr. 103 par kilogramme (3 milligr. environ pour une grenouille de 30 grammes) pour la pelletièreine Trommsdorff. De plus, s'il constate, comme les auteurs précédents, des phénomènes de dépression et de paralysie terminales, tant encéphaliques que médullaires, ceux-ci ne sont jamais précédés, d'après CORONEDI, d'augmentation de l'excitabilité médullaire, ni de convulsions, bien qu'il ait employé des doses plus faibles. Il conclut que ces différences doivent tenir à ce que les produits utilisés par les auteurs précédents n'étaient probablement pas purs.

Avec la pseudopelletièreine, au contraire, CORONEDI signale une augmentation considérable de l'excitabilité médullaire, un véritable tétanos ressemblant à l'état strychnique et morphinique, suivis d'une paralysie très marquée du cerveau et de la moëlle.

LOURY constate que la pelletièreine produit successivement chez la grenouille une raideur musculaire incons-

tante et peu marquée, puis une paralysie motrice complète. Celle-ci ne frappe pas simultanément et d'une façon égale tous les muscles; certains animaux présentent une paralysie d'une patte, alors que le membre homologue se meut encore parfaitement; ils peuvent même paraître ainsi hémiplegiés. Ces paralysies partielles sont toujours de courte durée et font bientôt place à la paralysie totale; mais pendant un certain temps elles imposeraient à l'animal des attitudes bizarres qui pourraient être attribuées à première vue à de la raideur musculaire. Pour LOUP, cette raideur musculaire constatée par DE ROCHEMURE et SCHROEDER existerait bien, mais serait très légère et inconstante. Ces faits confirment donc ceux constatés par CORONEDI. Cependant LOUP constate, par contre, dans la période de désintoxication qui suit l'injection d'une dose non mortelle, une exagération des réflexes pouvant aller jusqu'aux convulsions. La sensibilité serait respectée. LOUP, enfin, donne comme dose toxique pour la pelletière le chiffre de 0 gr. 05 pour une grenouille de poids moyen.

Les autres alcaloïdes du grenadier, d'après LOUP, donneraient un tableau général d'intoxication semblable à celui de la pelletière. Cependant la méthyl-isopelletière produirait une augmentation des réflexes plus marquée que la pelletière: convulsions strychniformes avec la méthyl-isopelletière dans la période de désintoxication, ainsi que l'apparition d'une raideur musculaire très marquée, supprimée par la section des nerfs et non due, par conséquent, à une action musculaire. Nos résultats sur les muscles des mammifères sont à ce point de vue tout différents (Cf. chapitre « Action sur les muscles des mammifères »).

Action toxique de la pelletière sur les homéothermes

Chez les animaux à sang chaud (chien, lapin, cobaye, pigeon), la pelletière tue l'animal d'une façon absolument constante, par arrêt respiratoire. L'intoxication débute par une période d'excitation réflexe de la moëlle se traduisant par des convulsions (BORDREAU, SCHROEDER,

CORONEDI, LOUP, LEUPOLD). Le cervelet est également touché et l'on constate en particulier chez les oiseaux (pigeons), dans les premières phases de l'action toxique de l'alcaloïde, une incoordination musculaire avec un certain degré d'ataxie, surtout manifestes dans le vol, et qui dénotent une atteinte cérébelleuse nette (SCHRÆDER). Signalons aussi la fréquence des vomissements et de la diarrhée constants chez le pigeon (SCHRÆDER, LEUPOLD). A cette première phase d'augmentation de l'excitabilité réflexe de la moëlle fait suite une période de paralysie progressive frappant d'abord le train postérieur, puis les membres antérieurs, le cou, le thorax. Finalement l'animal meurt plus ou moins tôt suivant la dose administrée et suivant la voie d'administration, par arrêt respiratoire, avec quelques convulsions terminales (DE ROCHEMURE, SCHRÆDER, LOUP). Mais alors que, pour DE ROCHEMURE, les phénomènes paralytiques seraient dus à une curarisation comme pour les animaux à sang froid, pour SCHRÆDER ils seraient d'origine centrale, et la mort surviendrait par paralysie des centres respiratoires bulbaires. Malgré la confirmation par LOUP des constatations de DE ROCHEMURE, personnellement nous nous rangeons actuellement à l'opinion de SCHRÆDER.

Si les auteurs cités ci-dessus concordent entre eux à peu près complètement au sujet de la description du tableau toxique, les doses minima toxiques données par chacun d'eux diffèrent, par contre, d'une façon très sensible, comme on peut le voir dans le tableau suivant:

DOSES MINIMA TOXIQUES DE LA PELLETIÉRINE EXPRIMÉES EN
CENTIGRAMMES PAR KILOGRAMME D'ANIMAL

CHIEN

<i>Voie orale</i>	<i>Voie sous-cutanée</i>	<i>Voie intra-veineuse</i>
4 cgr. (Bordreau), dose non mortelle, vomissements et diarrhée.	3,2 cgr. (Bordreau), dose non mortelle, vomissements et diarrhée. 14,4 cgr. (Coronedi), (Pelletière Merck).	1 cgr. (Boyer), mort immédiate du chien chloralosé (dose non mortelle avec la respiration artificielle). (Pelletière Tauret, 1926)

LAPIN

<i>Voie sous-cutanée</i>	<i>Voie intra-veineuse</i>
10-13 cgr. (Dujardin-Beaumetz et De Rochemure) (Pelletière et isopelletiérine)	3 cgr. (Schroeder) (Pelletière Merck).
2,8 cgr. (Coronedi) (Pelletière Merck).	1,86-4,1 cgr. (Coronedi) (Pelletière Merck).
1,68-1,76 cgr. (Coronedi) (Pelletière Trommsdorff).	1,1-1,5 cgr. (Coronedi) (Pelletière Trommsdorff).
	2 cgr. (Tiffeneau et Boyer) (Pelletière Tanret, 1922).

COBAYE

6½,4 cgr. (Bordreau).
25-28 cgr. (Schroeder).
11 cgr. (Loup) (Pelletière, Soc. chimique, Bâle).
15 cgr. (Loup) (Isopelletiérine).

PIGEON

28 cgr (Schroeder) (Pelletière Merck).
5,1 cgr. (Leupold) (Pelletière Merck).

Les écarts sont donc assez considérables. Au point de vue de la toxicité par la voie intra-veineuse, la seule que nous ayons étudiée, nos résultats, chez le lapin (2 centigr. par kilogr.) confirment CORONEDI (1,86-4,1 centigr.) contre SCHROEDER (30 centigr.) et correspondent bien aux différences constatées par LEUPOLD entre ses résultats sur le pigeon et ceux de SCHROEDER. Toutes ces divergences doivent être dues à la plus ou moins grande pureté des produits employés.

DOSES MINIMA TOXIQUES DE LA MÉTYL-ISOPELLETIÉRINE ET DE LA PSEUDO-PELLETIÉRINE

Tandis que pour DE ROCHEMURE et BORDREAU, la toxicité de la méthyl-isopelletiérine et de la pseudopelletiérine est beaucoup plus faible que celle de la pelletiérine et de l'iso-pelletiérine, pour LOUP la méthyl-isopelletiérine serait l'alkaloïde le plus toxique du grenadier. Voici, du reste, les chiffres de toxicité donnés par ces auteurs (exprimés en centigrammes par kilogramme d'animal):

LAPIN	CHIEN	CHIEN
<i>Voie sous-cutanée</i>	<i>Voie sous-cutanée</i>	<i>Voie intra-veineuse</i>
Méthyl-isopelletiérine : (De Rochemure), 26 cgr.	Méthyl-isopelletiérine Merck : (Corone li), 4,5 cgr. non toxique.	Pseudo-pelletiérine, envi- ron dix fois moins toxique que la Pelletiérine (Hamet et Hazard).
Pseudopelletiérine : (De Rochemure), 33 cgr.		

COBAYE	SOURIS
<i>Voie sous cutanée</i>	<i>Voie sous-cutanée</i>
Méthyl isopelletiérine et pseudopelletiérine : (Bor- dreau), 22,7 cgr.	Pseudo-pelletiérine : (G. Tanret, 1923), 20 cgr.
Méthyl-isopelletiérine : (Loup), 9 cgr.	Méthyl-granatoline : (G. Tanret, 1923), 18 cgr.
Pseudo-pelletiérine : Loup), 25-30 cgr.	
Pseudo-pelletiérine : (G. Tanret, 1923) 23-24 cgr.	

Quant à la semi-carbazone de la pelletiérine, nous avons constaté que sa toxicité, par la voie intra-veineuse, chez le chien est pour ainsi dire nulle, comparée à celle des alcaloïdes précédents, le chien supportant, sans aucun symptôme et sans aucune modification de la pression artérielle, des doses de 10 et 20 centigrammes par kilo-gramme.

Action toxique de la pelletiérine chez l'homme

Déjà, aux doses thérapeutiques ténifuges (0 gr. 30 à 0 gr. 50), la pelletiérine exerce une action toxique pas-sagère, caractérisée, comme l'a constaté, le premier, TANRET (en opérant sur lui-même), et ensuite BERENGER-FERAUD (sur ses malades) par une symptomatologie toute particulière.

Dix minutes environ après l'ingestion de l'alcaloïde, apparaissent un état de malaise général, une sensation de fatigue et de dépression musculaire, puis, un quart d'heure après l'ingestion, surtout si la dose est un peu forte (0,50 gr.), des étourdissements et des vertiges, un

manque de synergie dans les mouvements volontaires, des troubles de la vue ainsi caractérisés : sensation d'un brouillard devant les yeux, lecture impossible, diplopie et même parfois amaurose transitoire; dans certains cas plus accentués, on observe même des crampes dans les mollets et au niveau des muscles de l'avant-bras des sensations de fourmillement au niveau des doigts et des orteils, et parfois des phénomènes de parésie des extrémités. Ces phénomènes durent environ deux heures, puis diminuent peu à peu d'intensité pour disparaître complètement le lendemain. Quelquefois le malade est pris de nausées; les vomissements sont rarement observés aux doses thérapeutiques.

DE ROCHEMURE, opérant à doses progressives, par la voie sous-cutanée, constate l'apparition des phénomènes précédents à partir de 10 centigrammes; ceux-ci atteignent leur maximum d'intensité à 50 centigrammes, dose que l'on ne peut pas dépasser sans danger. A cette dose, il observe des troubles du côté de l'appareil oculaire particulièrement intenses : myosis, diplopie, amaurose transitoire presque totale. Ces phénomènes apparaissent cinq minutes après l'injection et persistent pendant 3 à 4 heures, avec retour à l'état normal complet. La dose de 0,50 gr. paraît donc être une dose très forte, mais non toxique; cependant CROLAS cite un cas de mort après ingestion d'une telle dose (il est vrai qu'il s'agissait d'un épileptique), après troubles curariformes (parésie des membres inférieurs, vertiges, crampes, nausées, vomissements et coma terminal).

En clinique, on sait du reste que pour pallier à ces troubles occasionnés par la pelletièrene, on recommande particulièrement au malade (comme du reste dans l'administration de tout antihelminthique), de rester au lit à jeun, et dans une chambre obscure. De plus, le sel de pelletièrene le plus employé comme antihelminthique est le tannate (ou bien l'addition de tanin au sulfate du *Codex* qui est un mélange de sulfate de pelletièrene et d'iso-pelletièrene), à cause de son insolubilité dans l'eau; en effet, ce sel, tout en possédant une excellente activité antihelminthique, n'est que peu

ou pas absorbé par la muqueuse intestinale du sujet, par suite de son insolubilité dans l'eau.

Signalons enfin que si l'action antihelminthique de la pelletierine et de l'iso-pelletierine est très marquée, celle de la méthyl-isopelletierine et de la pseudopelletierine est à peu près nulle.

DEUXIÈME PARTIE

CICUTINE

CICUTINE

CHAPITRE PREMIER

Action cardio-vasculaire de la cicutine

CHEZ LES VERTÉBRÉS

Chez les Vertébrés, l'action cardiovasculaire de la cicutine, tout en étant très voisine de celle de la pelltérine, s'en différencie par certains points cependant, et nécessite des doses un peu plus élevées pour être mise en évidence. Du reste, aux doses toxiques, le cœur est toujours également l'*ultimum moriens*.

Nous ne nous arrêterons pas longtemps sur les travaux anciens vraiment trop peu précis et sans grande signification, pour arriver aux travaux plus récents de MOORE et ROW, POUCHET et de RICHAUD.

C'est ainsi que, parmi les auteurs plus anciens, ALBERS, REULING, SALZER et VAN PRAAG ne constatent, chez les mammifères, aucune modification nette des pulsations cardiaques par la cicutine. Chez la grenouille, cet alcaloïde ralentit la fréquence des pulsations cardiaques, mais le cœur continue à battre longtemps après que les autres symptômes de l'intoxication ont apparu et que l'animal est devenu complètement inerte (NEGA, SCHULTZ). MARTIN-DAMOURETTE et PELVET arrêtent le cœur de la grenouille en deux minutes par application directe d'une goutte de cicutine base et en deux heures par « imbibition de voisinage ». Ils constatent « une action dépressive caractérisée par la lenteur et la faiblesse des contractions cardiaques, par un ralentissement correspondant dans la circulation périphérique, enfin par

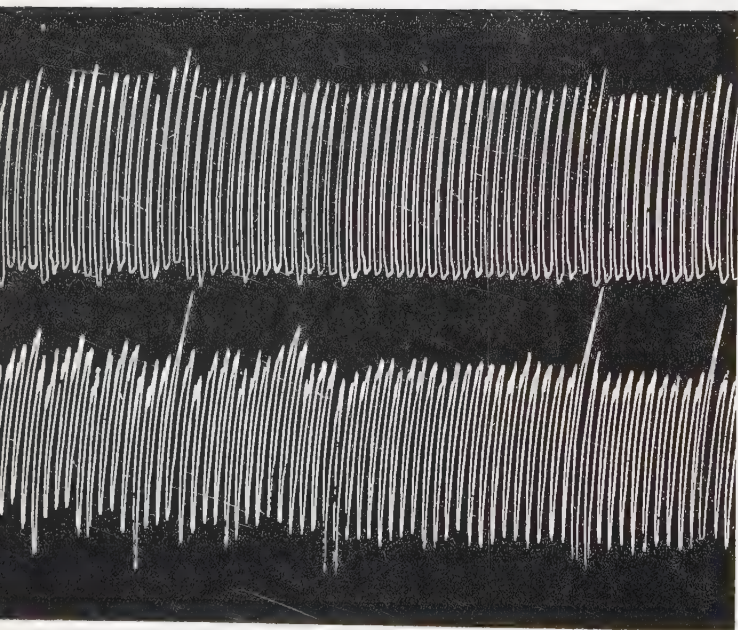
l'oligohémie des capillaires causée autant par le défaut d'énergie du cœur qui les irrigue que par le resserrement tonique des vaisseaux qui ferait obstacle au cours du sang ». Chez les animaux à sang chaud et chez l'homme, ces mêmes auteurs observent la même action dépressive circulatoire caractérisée par la diminution de l'énergie des contractions cardiaques plus encore que par le ralentissement du cœur, avec irrégularités et intermit- tences fréquentes. Aux doses élevées et toxiques, cette inertie de la circulation serait précédée d'une période d'excitation accusée par des palpitations et par de l'accé- lération du pouls (homme), tandis que, aux doses théra- peutiques, les phénomènes dépressifs seraient seuls observés; du reste, chez l'animal, le cœur s'arrête tou- jours, après la respiration.

BOEHM attribue le ralentissement du cœur par la cicu- tine au fait que l'alcaloïde paralyserait les centres du vague sans toucher les terminaisons intra-cardiaques de ce nerf.

PRÉVOST observe chez les mammifères, soumis à la respiration artificielle, et intoxiqués par le bromhydrate de cicutine, une résistance remarquable du cœur au toxique. Celui-ci continuerait à battre même plus long- temps qu'un cœur normal après cessation de la respi- ration artificielle ou après excision du corps de l'ani- mal. Chez le lapin et chez le chat, l'électrisation directe du cœur par un fort courant d'induction ne l'arrêterait plus, ou moins facilement que chez l'animal normal, quand l'intoxication est poussée jusqu'à la suppression complète de l'excitabilité du sciatique.

ARCHAROW, chez le chat et chez le chien, observe un abaissement primitif de la pression artérielle suivi rapi- dement d'une élévation due à une action vasculaire périphérique.

Plus récemment, BURMEISTER a également signalé chez les mammifères du ralentissement des pulsations cardia- ques qui se produirait encore après la paralysie du vague par la cicutine et qui serait dû, pour lui, non à une atteinte du cœur lui-même, mais à une action digi- talique.



kilogramme = 2 centigr. de cicutine (HBr). -- En haut.

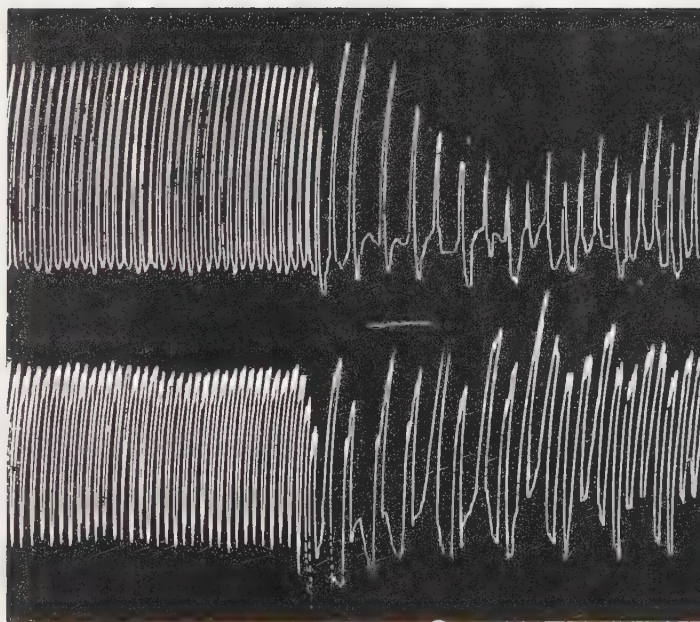
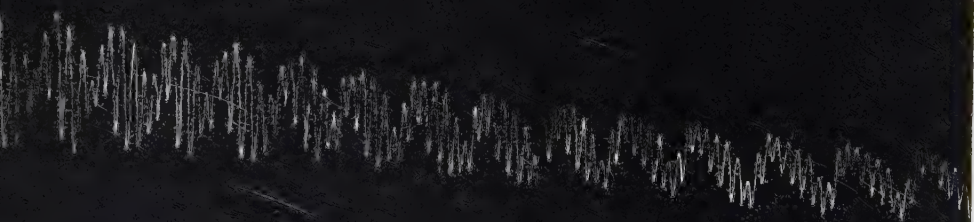
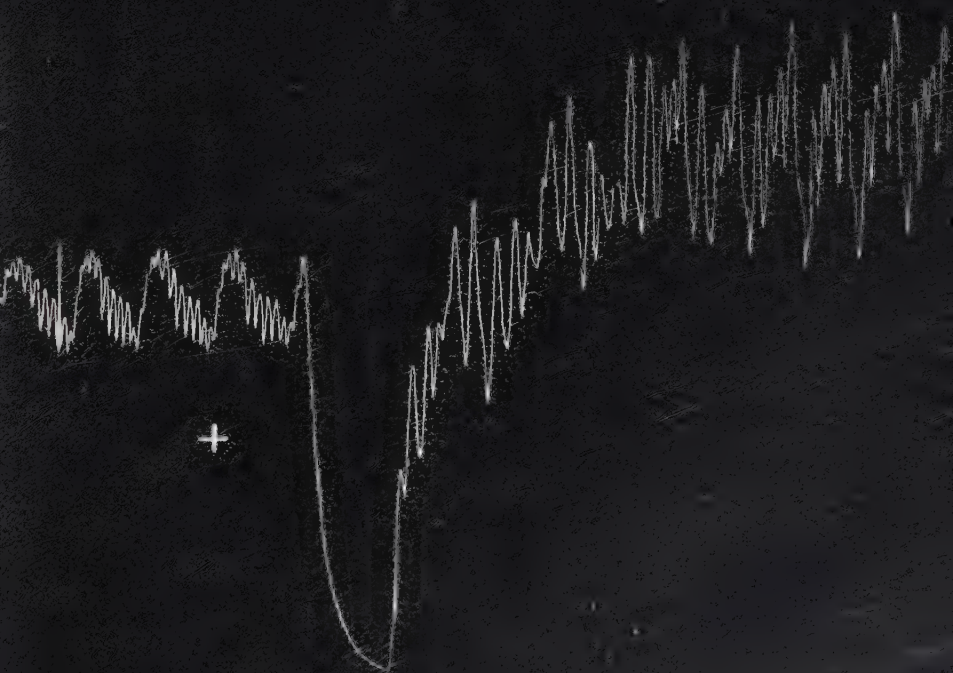


FIG. 14 — Chien 7 kilogrammes, injection intraveineuse
tracé auriculaire. — En bas, tracé ventriculaire.





MOORE et Row, opérant sur le cœur de grenouille isolé par perfusion avec une solution de Ringer renfermant 1/1.000 de cicutine (HCl) observent un léger ralentissement et une prolongation de la durée des systoles. Le cœur continuant à battre pendant des heures à ce taux, sans aucunes irrégularités. L'arythmie apparaît à la concentration de 0,25 %, mais est passagère; 1/100 arrête définitivement le cœur (mêmes constatations avec la pipéridine et la nicotine).

Perfusée dans l'aorte de la grenouille, après destruction du cerveau et de la moëlle, la cicutine, comme la nicotine et la pipéridine, contracte les vaisseaux de l'animal, par un mécanisme périphérique (diminution ou arrêt du débit de la perfusion à la concentration de 1/1.000, MOORE et Row).

Chez le chien atropinisé, ces deux auteurs signalent une action hypertensive nette produite par l'injection intra-veineuse de un milligramme par kilogramme environ de chlorhydrate de cicutine, accompagnée d'une forte diminution de volume du rein.

POUCHET, injectant à une grenouille une solution aqueuse de chlorhydrate de cicutine représentant 35 milligr. de cicutine base, observe les phénomènes suivants : « Après une phase d'augmentation marquée d'amplitude des contraction cardiaques avec une très légère diminution de leur nombre, l'énergie de la contraction s'affaiblit en même temps que le nombre des pulsations s'abaisse, le myocarde subit une rétraction qui imprime à la courbe de la systole un caractère de lenteur et de difficulté tout particuliers. A ce moment, le nombre des contractions cardiaques est tombé de 51 à 32 par minute. Quatre heures après l'injection, il n'est plus que de 22; 5 h. 30 après l'injection, le cœur bat encore (22 par minute), l'amplitude est très diminuée et contraste avec l'énergie et la brusquerie de la systole qui sont très marquées. » Sur le chien, après injection intra-veineuse (saphène) de un milligramme de bromhydrate de cicutine par kilogramme. POUCHET constate une très légère accélération cardiaque et une ascension de 1 cm. de Hg. de la pression fémorale.

RICHAUD (sans citer MOORE et ROW, dont il ne semble pas avoir connu les travaux) confirme sur le chien et le chat les résultats de POUCHET et observe, après injection de 8 milligrammes par kilogramme de bromhydrate chez le chien, une élévation nette et immédiate de la pression carotidienne, de l'augmentation de la fréquence cardiaque et de l'amplitude. Mais si l'on continue à injecter des doses progressivement croissantes de l'alcaloïde, quand l'animal en a reçu un certain taux, son cœur ne réagit plus à l'injection d'une nouvelle dose par une nouvelle élévation de la pression, et il arrive même que l'injection d'une forte dose abaisse alors la pression. Dans l'expérience type qu'il publie avec ses résultats, RICHAUD constate l'arrêt du cœur 43 minutes après le début de l'expérience, l'animal ayant reçu plusieurs fois 34 milligr. 6 par kilogramme de bromhydrate de cicutine. Chez le chat, après injection intra-jugulaire de 21 milligr. 7 par kilogramme du même sel, RICHAUD observe une chute initiale de la pression, puis une légère ascension et enfin une chute terminale.

Avant de rapporter nos expériences personnelles, signalons enfin que NIKOLAEFF a constaté que la cicutine contracterait légèrement les vaisseaux surrénaux des mammifères et augmenterait le débit surrénal, comme la nicotine.

EXPÉRIENCES PERSONNELLES

Nous avons étudié, comme pour la pelletiérine, l'action de la cicutine sur la pression artérielle et sur le cœur du chien chloralosé.

EXPÉRIENCE I.

Chien 7 kilogrammes; fréquence cardiaque normale, 100 pulsations à la minute.

- 3 heures : Injection intraveineuse de 1/2 milligramme par kilo de cicutine (HBr); pas d'action ni sur l'amplitude des contractions, ni sur leur fréquence.
- 3 heures 15' : Injection de 1 milligr. par kilogr.; ralentissement de la fréquence immédiat; 70 pulsations par minute et diminution de l'amplitude de l'oreillette; retour rapide à l'état antérieur.
- 3 heures 31' : Injection de 2 mgr. 8 par kilo de cicutine (HBr)

(fig.14); la fréquence de 100 tombe immédiatement à 35 pulsations par minute; diminution considérable de l'amplitude de l'oreillette. Retour *ad integrum* un peu plus lent.

3 heures 46' : Injection de 5 mgr. 7 par kilo de cicutine (HBr); immédiatement après, 50 pulsations au lieu de 100 par minute (chiffre initial); diminution de l'amplitude de l'oreillette très passagère.

4 heures 10' : Injection de 11 mgr. 4 par kilo de cicutine (HBr); immédiatement la fréquence tombe à 50 pulsations par minute; la diminution de l'amplitude de l'oreillette est beaucoup moins marquée que tout à l'heure; retour rapide *ad integrum* précédé d'une phase très brève d'augmentation légère de l'amplitude de l'oreillette.

On recherche alors l'excitabilité électrique du vague au cou, celui-ci est inexcitable, même en faisant toucher les deux bobines du charriot exciteur; de plus, à partir de ce moment le cœur se ralentit progressivement, sa fréquence n'est plus que de 50 pulsations par minute.

On injecte alors dans la saphène 1/2 milligramme d'adrénaline (HCl). Courbe adrénalinique typique d'animal à vagues paralysés: accélération cardiaque manifeste et augmentation très marquée de l'amplitude de l'oreillette. Après la fin de l'action de l'adrénaline, la fréquence n'est plus que de 60 pulsations par minute, l'amplitude est très diminuée. L'animal a reçu en tout 2 cgr. 21 par kilo de cicutine (HBr).

EXPÉRIENCE II.

Chien 10 kilogrammes; fréquence normale, 80 pulsations par minute.

2 heures 45' : Injection dans la saphène de 10 milligrammes par kilo de cicutine (HBr), très léger ralentissement cardiaque; pas de modifications de l'amplitude auriculaire.

3 heures : Injection de 20 milligrammes par kilo de cicutine (HBr); ralentissement encore plus faible (les doses sont en effet plus fortes que celles injectées dans l'expérience ci-dessus). La vague cervical est inexcitable électriquement.

3 heures 20' : Injection de 20 milligrammes par kilo de cicutine (HBr). Aucune action, ni sur la fréquence, ni sur l'amplitude des contractions auriculaires.

3 heures 36' : Injection de 1 milligramme par kilogr. de chlorhydrate de pilocarpine, Ralentissement cardiaque habituel.

EXPÉRIENCE III.

Chien, mâle chloralosé, poids 10 kg. Pression carotidienne de 13/12 cm. de Hg. Fréquence des pulsations carotidiennes : 108 à la minute.

Injection intraveineuse (saphène) de 2 mgr. par kg. de chlorhydrate de cicutine (fig. 15).

8 secondes après, chute brusque de la pression artérielle à 3 cm. de Hg., puis réascension immédiate, la pression remonte en 10 secondes à son niveau primitif qu'elle dépasse rapidement pour atteindre, 40 secondes après l'injection, 20/14 cm. de Hg. (grandes pulsations très ralenties, 48 à la minute). La courbe revêt alors la forme adrénalinique, comme celle de la pelletière.

Pendant la phase d'hypotension, apnée respiratoire; pendant la phase d'hypertension, au contraire, légère accélération de la respiration qui cesse avec la fin de la phase d'élévation de la pression; celle-ci, comme pour la pelletière, après avoir atteint rapidement son maximum, ne tarde pas à baisser graduellement et revient à son niveau initial en 3 minutes environ.

Dix minutes après on injecte 5 mgr. par kilo, la courbe revêt la même forme que précédemment, mais les deux phases successives d'hypotension et d'hypertension sont moins marquées, et l'amplitude des pulsations moins augmentée dans la 2^e phase.

On réinjecte 5 mgr. par kilo, une minute après, on constate alors la disparition de la 1^{re} phase d'hypotension, l'hypertension est encore moins marquée que tout à l'heure, pas d'augmentation de l'amplitude des pulsations. Le vague cervical ne répond plus à cette phase de l'expérience, même à l'excitation par un fort courant d'induction.

On pratique alors une injection dans la saphène de 2/10 de mgr. d'adrénaline et on constate que la courbe adrénalinique revêt la même forme que celle obtenue chez le chien atropinisé (hypotension sans augmentation de l'amplitude des pulsations, sans ralentissement cardiaque). On injecte enfin 10 mgr. par kilo de cicutine (HCl), élévation insignifiante de la pression artérielle; une minute après, la respiration s'arrête brusquement et l'animal meurt d'asphyxie, sans secousses convulsives, ayant reçu au total 24 centigrammes de cicutine.

EXPÉRIENCE IV.

Chien 9 kgr. 700, *atropinisé* (1mgr. de sulfate d'atropine intraveineuse par kgr.). Pression artérielle : 16/15 cm. de Hg., 60 pulsations à la minute.

Injection dans la saphène de 3 mgr. par kilo de cicutine (HCl). 10 secondes après, élévation brusque et intense de la pression qui monte à 30/29 cm. de Hg., sans phase d'hypotension primitive; pas d'augmentation de l'amplitude des pulsations, pas de ralentissement, non plus, et retour au niveau antérieur en trois minutes.

CONCLUSIONS

L'action de la cicutine sur la pression artérielle diffère donc de celle de la pelletière par le fait qu'elle détermine tout d'abord une phase d'hypotension intense, mais de très courte durée (phénomène déjà signalé par

ARCHAROW), par excitation du vague; en effet, cette phase n'apparaît plus chez le chien, dont le vague a été paralysé soit par l'atropine, soit par la cicutine elle-même. Mais après cette première phase d'hypotension qui ne s'observe jamais avec la pelletièreine, la cicutine présente comme la pelletièreine une action adrénalinique typique : élévation de la pression, grandes pulsations et ralentissement cardiaque, ces deux derniers phénomènes supprimés par la paralysie du vague. Enfin, l'effet hypertensif s'épuise rapidement, comme pour la pelletièreine, et après injection de 3 ou 4 doses de 2 à 5 milligrammes par kilogramme, l'animal ne répond plus à une nouvelle injection que par une hausse insignifiante de la pression artérielle.

Sur le rythme cardiaque, la cicutine détermine (d'après nos expériences) tout d'abord, aux faibles doses, un ralentissement de la fréquence et une diminution de l'amplitude de l'oreillette, contrairement aux résultats de POUCHET et de RICHAUD (légère accélération), par excitation du pneumogastrique. Après une dose forte (20 milligrammes par kilogramme) ou après des doses plus faibles mais répétées, l'injection d'une nouvelle dose ne détermine plus aucune modification du rythme cardiaque, mais seulement une paralysie périphérique du vague qui devient inexcitable au cou. L'adrénaline exerce alors une action accélératrice comme sur le cœur isolé. Comme avec la pelletièreine, cette paralysie périphérique du vague ne porte pas sur les terminaisons de ce nerf comme celle produite par l'atropine, car la pilocarpine exerce toujours son action d'arrêt. Notons enfin que, contrairement à BURMEISTER, dans nos expériences, quand elle a paralysé le vague, la cicutine ne ralentit plus le rythme cardiaque.

ACTION DE LA CICUTINE SUR LES ORGANES CONTRACTILES DES MOLLUSQUES

Nous avons opéré, comme pour la pelletièreine, avec la technique de H. CARDOT, sur le ventricule d'*Hélix pomatia* et sur le sinus postérieur de l'embryon d'*Agriolimax agrestis*.

L'action exercée par la cicutine (chlorhydrate) sur le ventricule de l'escargot est comparable jusqu'à un certain point à celle de la pelletiérine.

On constate, en effet, une diminution graduelle de l'amplitude et, si la dose est suffisante, un arrêt du cœur. Cependant, des différences sont à signaler. On n'observe en général pas de phase initiale d'accélération, l'augmentation du tonus est moins marquée, elle se remarque seulement avec les doses moyennes (0,02 et 0,2 %); au contraire, elle ne se manifeste pas avec les doses fortes (supérieures à 0,5 %) qui arrêtent le cœur en diastole. Au point de vue quantitatif, le chlorhydrate de cicutine agit moins activement que la pelletiérine : la dose 0,02 % n'arrête pas l'organe; avec 0,2 %, l'arrêt se produit en moyenne au bout de 79 secondes; avec 0,75 %, au bout de 52 secondes. Son activité est donc seulement comparable à celle du chlorhydrate de méthyl-isopelletiérine et à celle de la pipéridine, comme nous le verrons plus loin.

La cicutine présente de même sur les embryons d'Agriolimax une action analogue, mais beaucoup moins intense que la pelletiérine; à la dilution de 1 %, on obtient l'arrêt du sinus postérieur (Cf. technique chapitre pelletiérine) en 59 minutes, tandis que à la dilution de 0,1 % il faut attendre plus de trois heures.

ACTION DE LA CICUTINE SUR LE SANG

Le sang (de même que les épithéliums et les muqueuses, comme nous le verrons plus loin), est désorganisé *in vitro* par la cicutine base. Mis au contact *in vitro* avec l'alcaloïde, il prend une coloration brune, en même temps qu'il devient fluide ou visqueux; le noyau des globules rouges (sang de grenouille) devient plus apparent, plus gros et très granuleux, en même temps que le protoplasma est refoulé en une couche mince à la surface du globule, où bientôt il se dissout en un magma uniforme (MARTIN-DAMOURETTE et PELVET). Ces derniers auteurs auraient également constaté les mêmes altérations dans le sang des règles des femmes en cours de

traitement cicuté (!). Cette étude serait évidemment à reprendre pour délimiter la part qui revient dans cette action à la cicutine en tant qu'alcaloïde, ou la base elle-même, et, de plus, il pourrait être intéressant de rechercher quelles modifications histochimiques sont déterminées par la cicutine sur le globule rouge et l'hémoglobine elle-même.

CHAPITRE II

Action de la cicutine sur la respiration et le pneumogastrique

RESPIRATION

De toutes les fonctions organiques, la respiration est celle qui est le plus rapidement influencée par la cicutine. Tous les auteurs sont unanimes à admettre la mort de l'animal, intoxiqué par cet alcaloïde, par arrêt respiratoire primitif comme par la pelletièreine (NEGA, VAN PRAAG, KOLLIKER, BOCHEFONTAINE et MOURRUT, PRÉVOST, MARTIN-DAMOURETTE et PELVET, TIRYAKIAN, TULOUP, BÖHM, HAYASHI et MUTO, POUCHET, etc.). Ils constatent, en général, aux doses actives qui sont assez élevées du reste, tout d'abord une augmentation de la fréquence de la respiration qui devient plus ample et plus profonde (BÖHM : voie intra-veineuse chez le chat), puis une diminution progressive de l'amplitude et de la fréquence, jusqu'à l'arrêt définitif et la mort de l'animal par asphyxie si l'on ne pratique pas la respiration artificielle.

Seule l'interprétation de ces faits diffère suivant les chercheurs. Ceux-ci se divisent en deux groupes : les uns, comme KOLLIKER, MARTIN-DAMOURETTE et PELVET, PRÉVOST, HAYASHI et MUTO, font de la cicutine un corps doué des mêmes propriétés physiologiques que le curare et qui paralyserait la respiration en agissant sur la prétendue plaque motrice qui unit les terminaisons des nerfs moteurs, phrénique, intercostaux, pneumogastrique moteur et les fibres musculaires des muscles de la respiration.

Les autres, comme TIRYAKIAN, BOCHEFONTAINE et MOURRUT, BÖHM, attribuent ces phénomènes de paralysie respiratoire à une action directe du toxique sur le centre respiratoire bulbaire lui-même.

Il est très probable que les auteurs qui ont constaté une action curarisante se sont adressés à des cicutines

impures (comme l'avancent BOCHEFONTAINE et TIRYAKIAN). Nos expériences sur le nerf moteur et le muscle du squelette nous ont montré, en effet, comme on le verra plus loin, qu'il est vraiment difficile de faire de la cicutine une drogue analogue en tous points au curare. Nous croyons, pour notre part, à une action directe de cet alcaloïde sur le centre respiratoire bulbaire.

Sur le chien chloralosé (fig. 15), aux doses de 2 à 5 milligrammes par kilogramme de cicutine (HCl), en injection intra-veineuse, nous avons constaté, comme les auteurs précédents, de l'accélération de la respiration, mais précédée d'une courte phase d'apnée ou de ralentissement respiratoire correspondant à la phase primitive d'hypertension déclenchée par l'alcaloïde et disparaissant comme celle-ci après paralysie du vague; aux doses toxiques, nous avons également constaté un arrêt respiratoire primitif.

ACTION DE LA CICUTINE SUR LE NERF PNEUMOGASTRIQUE

La cicutine, comme la pelletiérine, paralyse le pneumogastrique (PRÉVOST, BŒHM, HARNAK et MEYER, ARCHAROW). Pour PRÉVOST, cette action paralysante se manifeste chez la grenouille avant l'action paralysante sur les nerfs moteurs et parfois avec des doses sans action sur l'excitabilité de ces derniers; de plus, outre les filets cardio-inhibiteurs, la cicutine paralyse aussi les fibres du vague qui se rendent à la partie inférieure de l'œsophage et à l'estomac (PRÉVOST).

Nous avons nous-même constaté (voir pour les détails des expériences le chapitre « Action de la cicutine sur l'appareil cardio-vasculaire »), une action excitante du vague aux faibles doses (ralentissement brusque, très marqué, mais peu durable) (1 à 10 milligrammes de cicutine (HBr) par la voie veineuse par kilogramme, chez le chien), et une action paralysante à partir de 20 milligrammes ou aux doses plus faibles mais répétées. Mais cette paralysie, bien que d'origine périphérique (inexcitabilité électrique du vague au cou), ne porte pas sur les terminaisons du nerf, car l'action d'arrêt de la pilocarpine n'est pas supprimée par la cicutine (cf. page 83).

CHAPITRE III

Action de la cicutine sur l'excitabilité du muscle du squelette et de son nerf moteur

La cicutine, comme la pelletière, détermine à doses fortes des phénomènes de paralysie chez l'animal. Cette paralysie est précédée, en général, de phénomènes d'excitation d'origine centrale. Tous les auteurs sont unanimes à admettre la suppression de la motricité volontaire chez l'animal intoxiqué par la cicutine (KÖELLIKER, GUTTMANN, PELLISSARD et JOLYET, CAHOURS, MARTIN-DAMOURETTE et PELVET, TIRYAKIAN, BOCHEFONTAINE, MOURRUT, PRÉVOST, LAUTENBACH, HARNACK et MEYER, BÖHM, FLIESS, HESS et LUCKSINGER, ARCHAROW, CUSHNY, etc.). Mais, comme nous l'avons déjà vu au chapitre de l'action sur la respiration, ces auteurs discutent au sujet de l'origine centrale ou périphérique de cette paralysie.

C'est ainsi que KÖELLIKER, HUGO KRONACKER, GUTTMANN, PELVET, LAUTENBACH, PRÉVOST, HARNACK et MEYER, FLIESS, MARTIN-DAMOURETTE et PELVET, TIRYAKIAN, BOCHEFONTAINE, MOURRUT, ARCHAROW et CUSHNY admettent une origine périphérique. La cicutine porterait son action sur la plaque motrice et paralyserait les animaux à sang chaud, comme les animaux à sang froid, à la façon du curare. Dans le courant de l'intoxication par la cicutine, le nerf moteur deviendrait rapidement inexcitable, alors que le muscle répondrait toujours à l'excitation directe. Nous avons vu, du reste, précédemment que cette théorie a été aussi soutenue pour la pelletière.

TIRYAKIAN, MOURRUT et BOCHEFONTAINE, au contraire, dénie à la cicutine toute action curarisante. Les phénomènes de paralysie constamment observés seraient d'origine centrale. BOCHEFONTAINE, en particulier, après ligature du tronc respectant le plexus ischiatique (gre-

nouille de CLAUDE BERNARD), injecte la patte antérieure de deux grenouilles, l'une avec du curare et l'autre avec de la cicutine purifiée par MOURRUT. Quand les deux grenouilles sont en résolution musculaire complète, il constate que si l'on pince les membres antérieurs des deux animaux, ou si l'on y dépose une goutte d'acide, la grenouille curarisée présente des mouvements de défense dans les membres postérieurs préservés, tandis que la grenouille cicutinée reste totalement immobile. TIRYAKIAN et BOCHEFONTAINE constatent en outre que, chez la grenouille en résolution musculaire complète, après une injection sous-cutanée d'une dose convenable de cicutine pure, l'excitabilité indirecte du muscle, par l'intermédiaire de son nerf, reste longtemps conservée. C'est seulement lorsque l'on opère avec des doses très fortes et toujours mortelles que, vers la fin de l'intoxication, l'excitabilité nerveuse disparaît. Aussi ces auteurs (TIRYAKIAN, BOCHEFONTAINE et MOURRUT) concluent d'une façon ferme à une action centrale paralysante de la cicutine. Les phénomènes de curarisation observés par les autres expérimentateurs seraient dus à l'emploi de cicutines impures, non complètement débarrassées de l'huile essentielle : ce serait celle-ci, et plus particulièrement l'éthylconine qu'elle renferme qui provoquerait la curarisation. BËHM confirme aussi cette action paralysante centrale de la cicutine : après paralysie complète et résolution musculaire obtenues chez la grenouille par l'injection sous-cutanée de 0 gr. 02 de cicutine (HBr), le gastrocnémien répond toujours à l'excitation électrique de son sciatique (BËHM).

EXPÉRIENCES PERSONNELLES

Pour essayer de résoudre d'une façon définitive ce problème, nous nous sommes adressés, comme pour la pelletiérine, à la méthode du professeur LAPICQUE, et nous avons recherché les modifications de la chronaxie musculaire et nerveuse produites par la cicutine. Comme on peut s'en rendre compte dans les lignes qui suivent nos résultats confirment les recherches de TIRYAKIAN, BOCHEFONTAINE et MOURRUT. *Même à des*

concentrations relativement élevées (jusqu'à 1/100), nous n'avons jamais observé de curarisation. Celle-ci n'apparaît qu'à des concentrations extrêmement élevées (5/100). Dans ces conditions il peut arriver un moment où les excitations indirectes deviennent inefficaces et où il se produit une curarisation, mais, comme pour la pelletière, ces concentrations n'intéressent plus le pharmacologue. Voici le résumé de quelques-unes de nos expériences :

Ces expériences ont été poursuivies avec la même technique que pour la pelletière.

Action de la cicutine sur l'excitabilité neuro-musculaire de la grenouille

RANA TEMPORARIA MALE, température 18°.

NORMAL.	VOLTAGE RHEOBASIQUE	CHRO-SAXIE (exprimée en microfarads)
—	—	—
3 heures 15'	Nerf : 0,40	0,020
—	Muscle : 0,95	0,017
3 heures 20'	Nerf : 0,40	0,019
—	Muscle : 0,90	0,019
3 heures 30'	Nerf : 0,30	0,015
—	Muscle : 0,90	0,017

Immersion du nerf sciatique dans une solution de chlorhydrate de cicutine à 1 % dans du Ringer, à 3 h. 34,

3 heures 37'	Nerf : 0,45	0,019
—	Muscle : 1,25	0,018
3 heures 45'	Nerf : 0,35	0,017
—	Muscle : 1,25	0,018-19
3 heures 55'	Nerf : 0,35	0,017
—	Muscle : 1,3	0,018
4 heures 5'	Nerf : 0,30	0,018
—	Muscle : 1,2	0,018

4 heures 14' lavage du nerf au Ringer.

4 — 15'	Nerf : 0,50	0,014
—	Muscle : 1,2	0,018

4 — 20' Immersion du muscle dans une solution de cicutine à 1 %.

4 heures 23'	Nerf : 0,55	0,016
—	Muscle : 1,2	0,018
4 heures 35'	Nerf : 0,35	0,015
—	Muscle : 1,20	0,018
4 heures 45'	Nerf : 0,40	0,016
—	Muscle : 1,20	0,019

NORMAL —	VOLTAGE		CHRONAXIE:
	RHÉOBASIQUE —		exprimée en microfarads —
4 heures 55'	Nerf	: 0,40	0,014
—	Muscle	: 1,20	0,018
5 heures 5'	Nerf	: 0,45	0,014
—	Muscle	: 1,20	0,018

EXPÉRIENCE II. — 2 février 1926.

RANA TEMPORARIA FEMELLE.

2 heures 45'	Nerf	: 0,50	0,020
—	Muscle	: 1,0	0,013
2 heures 55'	Nerf	: 0,45	0,020
—	Muscle	: 0,9	0,013
3 heures 5'	Nerf	: 0,45	0,019
—	Muscle	: 0,9	0,013
3 heures 12'	Action du chlorhydrate de cicutine à 5 % sur le nerf.		
3 heures 15'	Nerf	: 1,00	0,029
—	Muscle	: 0,9	0,013
3 heures 25'	Nerf	: 1,2	0,024
—	Muscle	: 1,1	0,010
3 heures 35'	Nerf	: 0,50	0,021
—	Muscle	: 1,2	0,013
3 heures 45'	Nerf	: 0,45	0,020
—	Muscle	: 1,2	0,015

EXPÉRIENCE III. — 8 février 1926.

RANA TEMPORARIA MALE.

3 heures 20'	Nerf	: 0,45	0,018
—	Muscle	: 1,4	0,033
3 heures 30'	Nerf	: 0,35	0,020
—	Muscle	: 1,65	0,027
3 heures 40'	Nerf	: 0,30	0,020
—	Muscle	: 1,70	0,028
3 heures 46'	Action sur le muscle du chlorhydrate de cicutine à 5 %.		
3 heures 49'	Nerf	: 0,35	0,019
—	Muscle	: 1,7	0,026
4 heures 00'	Nerf	: 0,35	0,021
—	Muscle	: 1,85	0,025
4 heures 10'	L'excitation directe par le nerf est tota- lement inefficace.		
—	Muscle	: 7,00	0,080

4 heures 15'	Muscle : 1,90	La chronaxie ne peut être déterminée, car le voltage du circuit est trop faible pour pouvoir doubler une telle rhéobase.
4 heures 25'	Lavage du muscle au Ringer.	
4 heures 35'	Inexcitabilité indirecte.	
—	Muscle : 9,00	0,17
4 heures 45'	L'inexcitabilité indirecte persiste.	
—	Muscle : 10	0,15

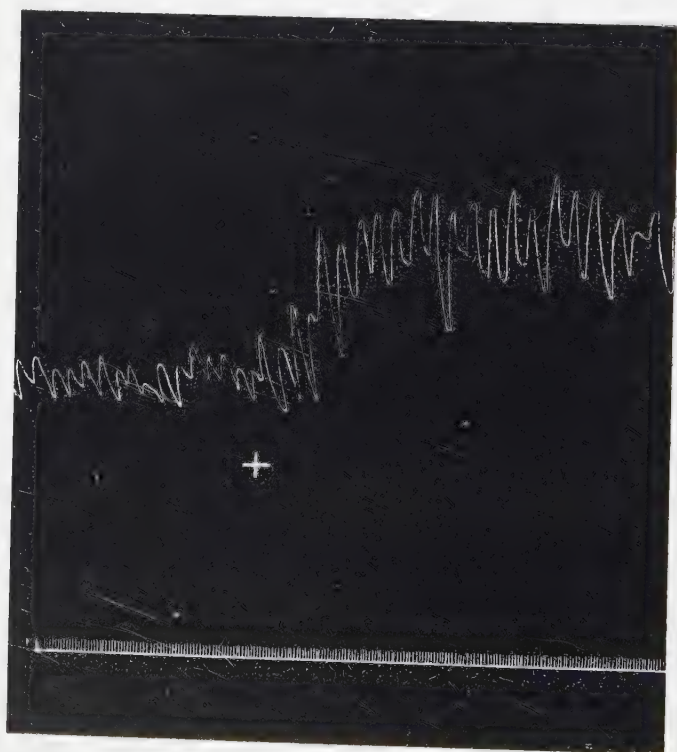


FIG. 16. — Intestin isolé de chien. — En (+), addition au bain de Tyrode (200 cc.) de 10 centigrammes de Cicutine (HCl). (Concentration 0,50/1.000). — En bas, temps en secondes.

EXPÉRIENCE IV. — 31 janvier 1926.

5 heures 00'	Muscle : 1,35	0,014
5 — 7'	Action sur le muscle du chlorhydrate de cicutine à 10 %.	
5 heures 10'	Muscle : 1,75	0,014
5 — 20'	— : 6,8	0,30

CHAPITRE IV

Action de la cicutine sur les muscles lisses (Intestin et utérus isolé)

Nous n'avons relevé dans la littérature qu'un seul travail sur ce sujet, celui de TAMBA, paru en 1921, qui constate que la cicutine à 0 gr. 05 pour 1.000 élève le tonus de l'utérus isolé et, à la concentration de 0,4 gr.



FIG. 16 bis. — Intestin isolé de chien ayant été soumis (fig. 16) à l'action de 10 centigr. de Cicutine (HCl). (Concentration : 0,50/1.000). — En (+) : addition au bain de Tyrode (200 cc.) de 1/10 de milligr. d'adrénaline (HCl). (Concentration : 1/2 milligr. pour 1.000 cc.). — En bas, temps en secondes.

pour 1.000, détermine un état de contracture non supprimé par l'atropine et même augmenté par l'adrénaline (?). Sur l'intestin, le même auteur constate une action identique sur le tonus, mais celui-ci, toujours augmenté par l'adrénaline, est cette fois supprimé par l'atropine.

Nos recherches effectuées, suivant la technique décrite plus haut (voir pelleticrine), sur l'intestin isolé de chien, nous ont permis de confirmer les données de TAMBA au sujet de l'action contracturante de la cicutine (fig. 16). Celle-ci est nette avec une concentration de l'alkaloïde (HCl) de 0,25 gr. pour 1.000 à 0,50 gr. pour 1.000; la dose de 1 gr. 25 pour 1.000, tantôt contracture, tantôt n'a aucun effet; la dose de 2 gr. 5 pour 1.000 paralyse l'intestin, relâche le tonus et supprime le péristaltisme normal pendant quelques minutes. Quand l'intestin est en pleine période de contracture, sous l'influence de la cicutine, l'atropine et l'adrénaline (fig. 16 *bis*) (contrairement à TAMBA pour cette dernière) le relâchent toujours aux concentrations efficaces habituelles.

CHAPITRE V

Action narcotique de la cicutine

Comme l'ont montré BRISSEMORET et JOANIN, la cicutine peut exercer, dans des conditions spéciales, une véritable action narcotique. Si, en effet, on intoxique un chien avec une dose suffisante de cicutine, et si l'on pratique immédiatement la respiration artificielle pour éviter la mort de l'animal par arrêt de la respiration et par asphyxie, on voit celui-ci présenter secondairement des phénomènes de narcose persistante; ces phénomènes narcotiques seraient la manifestation évidente, pour BRISSEMORET et JOANIN, de l'action du support hydrocarburé de la cicutine. En effet, depuis BRAUN et SCHMITZ, on sait que la cicutine est une amine secondaire dérivée de l'octane normal, or ce dernier, à dose compatible avec la vie, plonge le chien dans un état soporeux qui peut durer plusieurs heures.

CHAPITRE VI

Action de la cicutine sur l'appareil oculaire

La cicutine, administrée par la voie buccale ou hypodermique, supprime la sensibilité de la cornée de l'animal, qui ne réagit plus à l'attouchement des paupières, mais la vue serait déjà troublée bien avant l'apparition de l'anesthésie cornéenne (TIRYAKIAN). Ces phénomènes, pour TIRYAKIAN, seraient dus à une action du poison sur les ganglions optiques et les tubercules quadrijumeaux. Cet auteur constate, également, au cours de l'intoxication par la cicutine, un retrait des globes oculaires dans les orbites et la disparition de la partie interne de la cornée derrière la nictitante extrêmement congestionnée, « phénomène semblable à celui que l'on observe à la suite de la section du sympathique cervical ou de l'ablation du ganglion cervical supérieur » (TIRYAKIAN). De même que pour OLIVIER et BERGERON, pour TIRYAKIAN les modifications pupillaires seraient nulles ou insignifiantes (un seul cas de mydriase). MURAWJEW et SCHROFF observent, au contraire, une mydriase constante, et MARTIN-DAMOURETTE et PELVET, ainsi que PRÉVOST, signalent que la pupille serait d'abord contractée, puis ensuite dilatée. Le myosis du début serait dû, pour les deux premiers auteurs, à une excitation des centres du moteur oculaire commun, et la mydriase consécutive à une paralysie de ce nerf. Cette paralysie expliquerait, pour MARTIN-DAMOURETTE et PELVET, les troubles de l'accommodation qui seraient assez fréquents chez l'homme, d'après ceux deux auteurs, même aux doses thérapeutiques. Enfin l'instillation locale de cicutine dans l'œil, d'après MARTIN-DAMOURETTE et PELVET, donnerait toujours de la mydriase et jamais de myosis.

CHAPITRE VII

Action de la cicutine sur les sécrétions et la thermogénèse

La cicutine augmenterait la sécrétion de la salive, des larmes ainsi que la diurèse (PRÉVOST). L'action sur les glandes salivaires serait directe et ne se produirait pas par l'intermédiaire du sympathique; en effet, chez l'animal cicuté, l'excitation de la corde du tympan n'augmenterait plus la sécrétion sous-maxillaire (par suite de la paralysie du sympathique par l'alcaloïde (PRÉVOST)).

TIRYAKIAN n'a jamais observé d'augmentation du taux de la diurèse, mais dans deux cas, surtout, chez le chien, il a observé une salivation intense.

La sécrétion sudorale serait également augmentée aux doses thérapeutiques chez l'homme (MARTIN-DAMOURETTE et PELVET).

La cicutine abaisse notablement la calorification (MARTIN-DAMOURETTE et PELVET, TIRYAKIAN).

Enfin, chez les femmes en cours de traitement cicuté, MARTIN-DAMOURETTE et PELVET, ont constaté de « l'amointrissement et du retard des règles et parfois leur absence. »

CHAPITRE VIII

Action locale de la cicutine sur les tissus

L'action locale de la cicutine base est extrêmement marquée et est une des actions physiologiques de cet alcaloïde qui ont le plus frappé les expérimentateurs (MARTIN-DAMOURETTE et PELVET, TIRYAKIAN, BOCHFON-TAINE, TULOUP, BOEHM) et qui se résume en deux mots : *irritation intense puis analgésie*. Mise au contact du derme dénudé, la cicutine exerce sur lui une action irritante qui se manifeste par une douleur vive, ainsi que par une sensation de brûlure ou de cuisson plus ou moins intense; mais si le contact est prolongé, on voit l'insensibilité succéder à cette hyperesthésie des tissus soumis à l'action directe de la base. Cette anesthésie serait due à la destruction des fibres nerveuses sensibles et à la cautérisation des tissus avec lesquels la cicutine est en contact (BOCHFON-TAINE). BOEHM fait remarquer à juste titre que la cicutine est une base forte et que les altérations locales qu'elle détermine sont dues en partie sans doute à son action spécifique, mais pour une part certainement plus grande à sa basicité. Chez l'animal, l'injection hypodermique de cicutine base détermine d'abord de vives réactions : agitation, cris, puis l'impotence du membre injecté, et dans les jours qui suivent, si la dose a été assez forte, ou si la solution a été assez concentrée, de larges et profondes escharres. Quand la cicutine est venue au contact des plans musculaires, les fibres musculaires sont brisées et segmentées, la striation est généralement conservée et le sarcolemme respecté (MARTIN-DAMOURETTE et PELVET).

Les éléments nerveux, comme les épithéliums et les muscles, sont également désorganisés et désagrégés; après instillation de quelques gouttes de cicutine dans

l'œil de la grenouille, la conjonctive est réduite en gelée, la cornée s'opacifie les jours suivants (MARTIN-DAMOURETTE et PELVET). C'est du reste à cause de leurs propriétés *altérantes*, désorganisantes des tissus que la cicutine et les préparations de ciguë ont été employées, autrefois, dans le traitement de certaines affections cutanées (ulcères) et dans le cancer.

Le bromhydrate de cicutine, en injection hypodermique en solution concentrée, présente également une certaine tendance à désorganiser les tissus avec lesquels il est mis en contact (TULOUP) : infiltration œdémateuse du tissu cellulaire sous-cutané au niveau du point injecté. Mais ces désordres locaux sont très légers, si on les compare à ceux produits par la base elle-même, si bien que l'injection du sel en thérapeutique humaine, en solution relativement diluée, ne détermine jamais d'accidents locaux, mais peut néanmoins produire un certain degré d'analgésie localisée. Ces différences d'action permettent donc d'affirmer que la *causticité énergétique de la base cicutine est due principalement à sa forte basicité*.

CHAPITRE IX

Action toxique de la cicutine

Quand on parcourt les nombreuses publications consacrées à la toxicité de la cicutine, on est tout d'abord frappé des divergences considérables existant entre tous les auteurs qui se sont occupés de cette question, tant au point de vue de la fixation de la dose mortelle, que de la symptomatologie de l'intoxication elle-même.

C'est ainsi que les auteurs les plus anciens attribuent à cet alcaloïde une toxicité formidable, et le comparent comme activité à l'acide cyanhydrique et comme symptomatologie à la strychnine.

BRANDES (1826) isole de la cigüe par l'alcool un principe alcalin résineux qu'il appelle conine et dont les effets seraient analogues à la strychnine.

GIESECKE (1827) distille des semences de cigüe avec des alcalis et isole un alcaloïde également très toxique. Avec 25 centigrammes il tue un lapin en deux minutes et avec 10 centigrammes en cinquante-cinq minutes.

GEIGER nomme le nouvel alcaloïde cicutine et constate qu'il tue avec des convulsions et des vomissements (32 centigrammes tuent un gros chien en six minutes).

BOUTRON-CHARLARD et O. HENRY isolent à leur tour l'alcaloïde de la cigüe, l'appellent conicine et constatent qu'il tue en donnant d'horribles convulsions.

Tous ces premiers essais furent effectués avec des cicutines plus ou moins pures, si bien qu'elles se montrèrent convulsivantes au point de pouvoir être comparées à la strychnine.

ORFILA (1832) tue en cinq minutes un chien de taille moyenne par l'administration de douze gouttes (environ 48 centigrammes) de cicutine et observe les phénomènes suivants : Au bout d'une minute, légers vertiges, affai-

blissement des membres postérieurs; au bout de trois minutes, chute sur le côté, puis légers mouvements convulsifs des extrémités sans opisthotonos, pendant une minute; puis l'animal reste couché immobile et très affaibli et succombe cinq minutes après l'administration du poison. Un autre chien meurt avec la même symptomatologie, deux minutes après administration d'une dose double de cicutine; la cicutine agirait spécialement sur la moëlle pour en abolir la réflectivité.

CHRISTISON (1836) expérimente avec une cicutine plus active que celle d'OREILA. Une goutte instillée dans l'œil du lapin le tue en neuf minutes, trois gouttes en quarante secondes, deux gouttes mises dans une plaie ou dans l'œil en moins d'une minute et demie. Cet auteur compare l'activité de la cicutine à celle de l'acide cyanhydrique. La cicutine porterait son action sur la moëlle en détruisant son pouvoir excito-moteur, elle agirait en sens inverse de la strychnine.

WERTHEIM (1851) assimile la cicutine à la nicotine et à l'atropine.

ALBERS (1853) tue en quatre minutes un lapin en lui introduisant dans l'estomac une goutte de cicutine, après section des deux vagues et constate l'apparition de convulsions dans les membres. Injecté sous la peau, à la même dose, l'alcaloïde n'agit qu'au bout de six minutes; l'animal ne peut plus se tenir debout, ses membres s'écartent, sa respiration devient plus fréquente, dix minutes après, il présente des convulsions et meurt au bout de treize minutes.

KÖELLIKER (1856) admet que la cicutine agit comme le curare et paralyse avant tout les nerfs moteurs, tandis que le cerveau, la moëlle et les nerfs sensibles seraient peu touchés, ainsi que le cœur et les muscles.

LEONIDES VAN PRAAG (1856) constate sur l'animal un certain degré de paralysie cérébrale, ainsi que de la paralysie des muscles soumis à l'action de la volonté, avec contractions passagères de ces muscles, surtout des fléchisseurs, la mort survenant par paralysie de la moëlle.

FUNCKE (1859), LEMAITRE (1865) et GUTTMANN (1866),

admettent la mort par curarisation, mais ce dernier auteur n'observe des convulsions que chez les mammifères, et non chez les grenouilles et les oiseaux.

OLLIVIER et BERGERON (1867) admettent la mort par asphyxie, par paralysie des muscles de la respiration, après convulsions prémomitoires.

PELLISSARD, JOLYET et CAHOURS (1868), constatent une action curarisante précédée d'une période courte de convulsions et de tremblements.

CASABON (1868) admet aussi une action curarisante périphérique ainsi qu'une action centrale, les fonctions de la moëlle, après avoir été exagérées pendant un temps fort court, sont diminuées ensuite, d'où assoupissement et sommeil de l'animal; le bulbe serait également touché, d'où diminution des mouvements respiratoires.

MARTIN-DAMOURETTE et PELVET (1869) admettent qu'aux faibles doses l'excitabilité des centres nerveux est peu touchée. A fortes doses la cicutine produirait au début des convulsions toniques et cloniques, masquées bientôt par la paralysie des extrémité motrices des nerfs; les nerfs sensitivo-moteurs, après une phase d'excitation douteuse, seraient pris d'une paralysie, symptôme le plus constant de l'intoxication par la cicutine. Tous les plans musculaires de la vie organique passeraient par les deux mêmes phases de spasme et de paralysie. La cicutine ne serait convulsivante qu'aux doses très fortes; elle produirait alors d'abord une excitation des éléments neuro-musculaire, suivie bientôt de la perte de la sensibilité et du mouvement. Ces deux auteurs placent la cicutine, eux aussi, à côté du curare, et lui refusent toute action sur la moëlle épinière.

BOCHEFONTAINE, MOURRUT et TIRYAKIAN (1878) établissent que la cicutine n'est pas très toxique. Ils tuent en douze heures un chien de 7 kilogr. 764, en lui injectant sous la peau 65 centigrammes de cicutine pure. 50 centigrammes par voie stomacale engourdissent seulement un chien de 7 kilogr. 500, et un chien de taille moyenne supporte très bien l'injection intra-veineuse de 30 centigrammes de cicutine pure dissoute dans l'eau alcoolisée. Ils constatent que la cicutine base est plus

active par la voie stomacale que par la voie sous-cutanée, et attribuent ce phénomène à l'action caustique intense de la base sur le tissu cellulaire hypodermique qui retarderait son absorption.

TULOUF (1879) constate que le bromhydrate serait plus actif que la base elle-même. Il tue un chien de 7 kgs 700 en 1 heure 35 par administration stomacale de 0 gr. 50 de cicutine (HBr), et observe des phénomènes d'ivresse et de titubation, puis de paralysie, entrecoupés de tremblements, d'agitation et de convulsions généralisées; puis celles-ci cessent, la respiration devient difficile et enfin imperceptible, le cœur battant encore 1 heure 30 après l'administration du toxique.

BËHM (1882) note qu'un chien de 5 kilogr. 82 supporte 12 centigrammes de bromhydrate de cicutine et présente des tremblements, de la titubation, de la dilatation pupillaire, de la faiblesse musculaire, de la salivation, des convulsions cloniques et des vomissements; l'animal est rétabli le lendemain. Mais cet auteur tue plus tard le même animal en lui injectant 10 centigr. de cicutine (HBr) par la voie veineuse, après des convulsions violentes; celles-ci, du reste, persistent un temps assez long après la mort, au niveau des muscles masticateurs et de la tête.

HESS et LUCKSINGER (1884) observent une action curieuse de la température sur la toxicité de la cicutine : Ces auteurs injectent sous la peau 5 milligrammes de cicutine toutes les demi-heures à deux lapins, l'un restant à la température de la chambre, l'autre chauffé à 40 degrés; au bout de neuf injections, le premier résiste au toxique, tandis que l'autre meurt. Ce phénomène serait du, pour les auteurs, à une accélération de la vitesse de résorption du toxique par le chauffage, qui produit une forte hyperémie cutanée. Par la voie intra-veineuse, en effet, on observerait des phénomènes inverses.

HADENFELD (1886) injecte 6 centigrammes par kilogramme, par la voie sous-cutanée, au lapin, et constate la mort de l'animal, précédée de tremblements, d'accélération de la respiration, puis de paralysie et de convul-

sions nettes, celles-ci non supprimées par la respiration artificielle.

MARTENS (1893) donne comme dose léthale 0.08 milligrammes par gramme de souris (asphyxie, agitation, tremblements, dyspnée, mort par paralysie respiratoire), et, chez le pigeon, 0 gr. 04 par kilogramme (pas de convulsions, mort par paralysie respiratoire).

RICHAUD (1922) ne constate jamais de phénomènes convulsifs proprement dits chez le chien (nous-mêmes, nous n'en avons observé qu'une seule fois chez le chien chloralosé et soumis à la respiration artificielle, et après des doses de cicutine sûrement mortelles sans la respiration artificielle). Il pense que les auteurs précédents ont pris pour des convulsions les efforts et les mouvements volontaires que fait l'animal à une certaine période de l'empoisonnement pour se mettre debout; « ses membres battent l'air à la recherche d'un sol qu'ils ne rencontrent pas ». A aucun moment, RICHAUD n'observe de convulsions du type de la strychnine, ni de contractions spasmodiques témoignant d'une augmentation de l'excitabilité des centres médullaires. Il constate seulement des vomissements, des phénomènes de parésie et de titubation, puis de paralysie et de mort par arrêt respiratoire. Il est également possible que les phénomènes convulsifs observés par les autres auteurs soient dus au fait qu'ils ont opéré avec des cicutines probablement impures et non entièrement débarrassées de méthyl-conine et de cicutoxine auxquelles sont dues, comme l'a montré POUCHET, les accidents convulsifs observés dans l'intoxication par la ciguë en nature.

Enfin, RICHAUD signale la cessation brusque des phénomènes toxiques quand l'animal a pu franchir sans succomber la période des troubles asphyxiques : « La cicutine ne paraît pas se fixer énergiquement sur les éléments qu'elle touche, et elle paraît s'éliminer assez rapidement par le rein et par les divers appareils glandulaires. Pendant toute la période des troubles asphyxiques, il se produit une abondante salivation et une abondante sécrétion du mucus bronchique ». RICHAUD confirme enfin les auteurs antérieurs : En pratiquant la respiration artifi-

cielle après l'administration d'une dose toxique de l'alcaloïde, on aide l'animal à franchir le stade critique et on lui donne le temps d'éliminer le poison et de se désintoxiquer. Pour les chiffres de toxicité donnés par cet auteur, nous renvoyons au tableau ci-dessous qui renferme également les chiffres donnés par les auteurs antérieurs. Nous avons éliminé de ce tableau les résultats qui nous paraissaient trop imprécis (cicutines certainement impures, absence d'indications sur le poids de l'animal employé et sur la voie utilisée).

TABLEAU DONNANT LES DOSES MAXIMA TOXIQUE DE CICUTINE
EN CENTIGRAMMES PAR KILOGRAMME D'ANIMAL

CHIEN		
STOMACALE	VOIE SOUS-CUTANÉE	VOIE INTRA-VEINEUSE
—	—	—
8,3, mort en 12 heures (cicutine base) (BOCHE- FONTAINE et TIRYAKIAN).	7,3 base supporté, 7,3 bromhydrate mort (TIRYAKIAN).	1,7 cicutine HBr.
6,5, mort en 1 h. 35 (cicutine HBr) (TULOUP).		
10,0 mort en 1 h. 45 (ci- cutine HBr) (RICHAUD).	10,0 cômme pour la voie gastrique (cicutine HBr) (RICHAUD).	2,5 à 3,0 (cicutine HBr) (RICHAUD).
LAPIN		
4,0 (cicutine base); (mort en quatre minutes (ALBERS).	6,0 (HADENFELDT)	2,0 (HAYAST et MUTO). 2,5 à 2,6 cicutine HBr, même dose chez le chat (RICHAUD).
COBAYE		
	8,0 à 9,0 de cicutine HBr sous-cutané ou intra- péritonéal, mort en un quart d'heure (RICHAUD).	
SOURIS		
	MARTENS : 0, cgr. 08 par gramme de souris. 0,03 à 0,06 cicutine (HBr) par gramme de souris (RICHAUD).	

GRENOUILLE

VOIE SOUS-CUTANÉE

1.0 à 1.5 egr. de cicutine HBr. dose sûrement mortelle pour la grenouille de 40 à 60 gr.
(RICHAUD).

Action de la cicutine chez l'homme

Dans ce chapitre nous ne traiterons que des symptômes déterminés par la cicutine elle-même, et nous laisserons naturellement de côté l'intoxication par les différents genres de ciguë. Les principaux symptômes observés chez l'homme, tant avec la cicutine base qu'avec le bromhydrate, tels que les décrit le professeur POUCHET dans ses Leçons de Pharmacodynamie, sont les suivants :

« On peut distinguer trois phases dans l'évolution des phénomènes toxiques : la première est caractérisée par un peu d'abattement, de tristesse; puis surviennent bientôt des frémissements généralisés coïncidant avec les mouvements inspiratoires. Presque en même temps, les membres deviennent impotents; il se produit une paralysie motrice très accentuée. Dans la seconde phase, les frémissements généraux deviennent de plus en plus intenses; la respiration est considérablement gênée, incomplète, précipitée, accompagnée parfois de trismus et de claquements des mâchoires; le pouls est accéléré, l'excitabilité réflexe est accrue. La durée de cette période varie de une demi-heure à une heure. La troisième phase est caractérisée par l'affaiblissement graduel de l'agitation à forme convulsive, la diminution, puis l'abolition de l'excitabilité réflexe, le ralentissement du pouls et de la respiration, les troubles visuels, et enfin par un collapsus profond qui peut être suivi de mort. Lorsque le retour à l'état normal est la suite de l'intoxication, le sujet parcourt les mêmes phases en sens inverse; la sensibilité reparaît la première, les frémissements généralisés redeviennent intenses, les mouvements cardiaques et respiratoires recouvrent peu à peu

leur ampleur, les mouvements spontanés réapparaissent, la locomotion redevient possible; il persiste seulement pendant quelques heures une sorte d'état d'ivresse. Les deux premières phases peuvent passer plus ou moins inaperçues avec les doses fortes d'emblée ».

TIRYAKIAN, expérimentant sur lui-même, prit en une fois, par la voie buccale, 15 centigrammes de cicutine base, et ressentit une demi-heure après un état de faiblesse progressif, de la lassitude et de la tendance au sommeil; il vaqua cependant à ses occupations médicales, la démarche affaiblie, le pas chancelant, mais n'eut pas d'altération de la sensibilité, ni de tremblements, pas de troubles sensoriels ni de l'intelligence, mais une céphalée légère. Le lendemain, tous ces symptômes étaient disparus complètement. Opérant une autre fois à doses progressives, en débutant par l'ingestion de un centigramme de cicutine le premier jour, et en augmentant de un centigramme tous les jours, le quinzième jour, après ingestion de 15 centigrammes, il éprouva seulement une légère sensation de malaise épigastrique et absorba ainsi 1 gr. 35 de cicutine en quinze jours. Il en conclut que l'on pouvait déclencher facilement des phénomènes d'accoutumance avec ce produit.

Les expériences de TIRYAKIAN sur lui-même ont été également reproduites sur l'homme par AUDHUI, avec le bromhydrate de cicutine donné par la voie buccale : Les doses de 12 à 25 centigrammes déterminèrent les phénomènes suivants : Obscurcissement de la vue, céphalée, sensation de pesanteur des paupières, affaiblissement des genoux, démarche oscillante, tendance à la chute, sorte d'ivresse sans vertige, avec somnolence, sans que le sommeil se produisît; jamais de modifications de l'intelligence, ni de sensations de chaleur ou de froid, et accoutumance rapide au toxique.

TULOUP rapporte un cas d'intoxication volontaire suivi de mort par l'ingestion d'environ 2 grammes de bromhydrate de cicutine qu'il put suivre lui-même jusqu'au bout. Il observa une paralysie complète des membres avec dilatation pupillaire sans aucun mou-

vements convulsifs, la respiration devint difficile, puis s'arrêta avant les pulsations cardiaques. La mort se produisit 30 à 40 minutes après l'ingestion du toxique, sans convulsions, ni contractures, ni délire; elle fut extrêmement paisible avec conservation de l'intelligence jusqu'au dernier soupir.

Indications thérapeutiques et posologie de la cicutine chez l'homme

Nous ne parlerons pas ici des emplois thérapeutiques de la ciguë, bien déchue de sa grandeur passée, aujourd'hui. On sait, en effet, que les préparations cicutées ont été fort en honneur à une certaine époque et préconisées dans le traitement d'une foule d'affections : asthme, coqueluche, tuberculose, toux spasmodique, emphysème, pharyngites, diverses affections nerveuses telles que le tétanos, l'épilepsie, l'éclampsie, l'hystérie, la sciatique, et surtout contre les douleurs du cancer.

Après une vogue injustifiée, les préparations cicutées et la cicutine étaient à peu près complètement tombées en désuétude, quand assez récemment, le professeur Pierre MARIE et BOUTTIER, puis TSOKANAKIS dans sa thèse, ont de nouveau attiré l'attention des médecins sur les bons effets qu'ils ont obtenus avec l'emploi de la cicutine dans le traitement des myoclonies, et spécialement des myoclonies consécutives à l'encéphalite léthargique. Nous occupant, dans ce travail, uniquement de la partie pharmacologique, nous renvoyons pour de plus amples détails aux mémoires originaux. (*Voir le chapitre bibliographie.*)

Nous serons également bref sur la fixation de la dose thérapeutique. Quand on parcourt les différents formulaires et traités de thérapeutique parus depuis une cinquantaine d'années environ, on est frappé du désaccord qui règne entre les auteurs touchant la posologie de la cicutine ou de ses sels. Ceci n'est pas pour nous étonner, si l'on se rapporte aux écarts de toxicité signalés chez les mêmes animaux et aux mêmes doses, par suite de la pureté plus ou moins grande des produits employés.

Voici quelques chiffres tout à fait démonstratifs à ce sujet :

	VOIE ORALE	VOIE SOUS-CUTANÉE
NOTHNAGEL et ROSSBACH	0 milligr. 1 à 1 milligramme par dose, 3 milligr. par jour (base).	
STOCWIS	2 à 5 milligr., 3 ou 4 fois par jour (HBr).	1 milligramme (dose maxima (HBr).
PENZOLDT	1 à 3 milligrammes.	
ARNOZAN	Par granules de 1/2 milligramme.	
VAQUEZ	5 milligr. à 2 centigr.	
GILBERT (Dictionnaire Littré, 21 ^e édition).	1/2 milligr. par fois que l'on peut répéter plusieurs fois dans les 24 heures, quand le malade s'y est accoutumé.	
BOUCHARDAT (formulaire)	5 à 10 milligrammes.	1 à 2 milligrammes.
DUJARDIN - BEAUMETZ et YVON	1 à 10 centigrammes.	
POUCHET	1/2 à 2 centigrammes.	1/2 à 2 centigrammes.
CODEx 1908	3 centigr. par dose; 15 centigr. dans les vingt-quatre heures.	
P. MARIE et BOUTTIER .		1/2 à 3 milligr
RICHAUD		3 à 5 centigr. (<i>Précis de thérapeutique</i> 1924). R. a pu injecter sous la peau, en une seule fois, 0 gr. 10 et, en deux fois, 0 gr. 15 de cicutine HBr sans incidents et a observé, avec 0 gr. 16, chez une femme, quelques vertiges, du brouillard devant les yeux, quelques nausées et une légère tendance syncopale.
		9 milligrammes.

TSOKANAKIS (thèse 1923)

Action de la cicutine sur les organisme inférieurs et les fermentations

La cicutine base se révèle comme un poison général des organismes vivants, comme le mercure et l'iode, et exerce une action parasiticide et antiputride intense (MARTIN-DAMOURETTE et PELVET). Ces auteurs ont constaté que de l'albumine abandonnée à l'air avec quelques gouttes de cicutine, pendant plusieurs semaines, ne se putréfiait pas; de même, les grenouilles tuées par cet

alcaloïde se momifient et résistent à la putréfaction pendant un temps très long. A la concentration de $1/5$ à $1/10$, la cicutine excite d'abord les mouvements des cils vibratiles des Infusoires (paramécies, vorticelles), puis les arrête et tue ces protozoaires. Les têtards placés dans une solution de cicutine à $1/1.000$, après une phase de convulsions, sont complètement paralysés, mais reviennent à la vie si on les remet dans l'eau pure; une solution à $1/50$ les tue irrémédiablement. (MARTIN-DAMOURETTE et PELVET). Pour les raisons déjà données, ces expériences seraient également à refaire avec le chlorhydrate ou le bromhydrate pour délimiter la part qui revient aux propriétés basiques de la cicutine elle-même.

TROISIÈME PARTIE

PIPÉRIDINE

PIPÉRIDINE

CHAPITRE PREMIER

Action cardio-vasculaire de la Pipéridine

L'action cardio-vasculaire de la pipéridine, comme celle de la pelletièreine, est caractérisée, chez les animaux à sang chaud, par une *élévation marquée de la pression artérielle avec grandes pulsations*, phénomènes qui, sur nos graphiques, ont revêtu toujours l'aspect typique d'une courbe adrénalinique.

La découverte de cette action vasculaire est de date récente et est due à TUNNICLIFFE. En effet, avant lui, THIELEMANN (1896) après injection intra-veineuse de 2 à 5 centigrammes de chlorhydrate de pipéridine dans la jugulaire du chat de taille moyenne, ne constate qu'une élévation extrêmement faible de la pression carotidienne. TUNNICLIFFE (1897), après injection intra-veineuse de 1 à 2 centigrammes de pipéridine (HCl) à un chat de 3 kilogr. 3 (3,33 à 6,66 milligr. par kilogramme) observe une ascension de la pression artérielle qui atteint un chiffre deux fois plus élevé que le niveau initial. Cette hypertension est extrêmement passagère, elle dure une à trois minutes, puis la pression baisse et atteint son niveau primitif en sept minutes environ. Cette action hypertensive persiste après la section des deux vagues et de la moëlle au niveau de l'articulation occipito-atloïdienne et est due à une constriction des vaisseaux périphériques.

MOORE et ROW, la même année, comparent la pipéridine, la nicotine et la cicutine, et opèrent sur le chien atropinisé, en enregistrant la pression carotidienne et le volume du rein. Ils confirment TUNNICLIFFE et constatent une diminution considérable du volume rénal, diminution très passagère, ne durant que le temps pendant lequel la pression reste élevée au-dessus de la normale et semblable en tout point à celle que nous avons observée par la suite avec M. TIFFENEAU pour la pelletierine. Chez l'animal non atropinisé, ces deux auteurs signalent également une action vagale initiale intense sur le cœur qui est ainsi ralenti et qui empêche une élévation marquée de la pression de se produire. Cet effet vagal disparaît après l'injection de quelques doses successives même faibles. MOORE et ROW signalent aussi un fait que nous avons retrouvé avec la pelletierine : l'atténuation des réponses vasculaires à la suite de l'injection répétée d'une même dose du produit, atténuation progressive pouvant aller jusqu'à leur disparition complète si les doses sont suffisantes et injectées à intervalles rapprochés; si l'on attend un certain temps, les phénomènes réapparaissent (nous reviendrons plus loin sur ce phénomène pour tenter d'en donner une explication). MOORE et ROW enregistrent également les battements auriculaires par la méthode d'OLLIVER et SCHÆFFER. Ils ne constatent aucune modification de leur rythme, ainsi que de celui du ventricule (étudié sur le tracé carotidien) et seulement une légère augmentation de l'amplitude. (Nos résultats sont, à ce point de vue, différents, comme on peut le voir plus loin.) Ces deux auteurs concluent, comme TUNNICLIFFE, à une action vasculaire périphérique (confirmé également par PICK).

Action cardio-vasculaire de la pipéridine chez la grenouille

L'action cardio-vasculaire de la pipéridine chez la grenouille a été nettement mise en évidence par MOORE et ROW.

THIELEMANN, procédant par injections dans la veine abdominale ou dans les sacs lymphatiques sous-cutanés

de l'animal, ne constate aucune action sur le rythme et l'amplitude des contractions cardiaques. Les fortes doses (5 centigr.) produiraient seulement un léger ralentissement et le cœur survit longtemps à l'arrêt respiratoire aux doses toxiques.

MOORE et ROW, opérant par perfusion sur le cœur isolé, observent, avec une solution à 1/1.000 de chlorhydrate de pipéridine dans du liquide de Ringer, un léger ralentissement cardiaque et une prolongation marquée de la systole. Ces phénomènes sont même visibles à l'œil quand on plonge le cœur directement dans une solution à 2/100. Si l'on continue la perfusion à la concentration de 1/1.000, on n'observe aucun effet, le cœur battant régulièrement; une concentration de 0,25 pour 100 produit au contraire des irrégularités cardiaques, mais passagères; 1/100 provoque l'arrêt rapide.

Sur les artères de la grenouille, opérant toujours par perfusion du bulbe aortique avec une solution à 1/1.000 en comptant le nombre de gouttes qui s'écoulent du sinus veineux, MOORE et ROW observent tantôt un arrêt complet de l'écoulement, tantôt seulement du ralentissement, mais jamais de l'accélération du débit, après destruction du cerveau et de la moëlle. La pipéridine contracte donc les vaisseaux périphériques, et par un mécanisme périphérique. Néanmoins, laissant tomber une goutte de solution à 1/100 de chlorhydrate de pipéridine sur le mésentère de la grenouille, ces mêmes auteurs ont constaté de la dilatation des vaisseaux mésentériques, fait dont ils n'ont pu indiquer la cause et qui ne serait pas lié à une paralysie des vaisseaux, car avec des doses plus faibles ils n'ont jamais obtenu de phénomènes de constriction au niveau des vaisseaux mésentériques.

EXPÉRIENCES PERSONNELLES

Nos expériences ont porté sur l'action cardiaque et vasculaire de la pipéridine chez le chien chloralosé. Dans les premières, nous avons opéré comme pour la pelltérine et la cicutine par la méthode de suspension.

Action cardiaque de la pipéridine

Nous donnerons le protocole d'une seule expérience, toutes ayant donné des résultats analogues.

Chien 13 kg. 800, chloralosé, respiration artificielle (fig. 17).

Enregistrement des pulsations de l'oreillette et du ventricule droit par la méthode de suspension.

Fréquence normale : 180 pulsations à la minute.

Injection intra-veineuse de 2 centigrammes de pipéridine (HCl), c'est-à-dire 1 milligr. 3 par kilogramme.

Au bout de quelques secondes, le cœur se ralentit, l'amplitude des contractions auriculaires diminue rapidement, et 20 secondes après l'injection l'oreillette fibrille et le rythme ventriculaire est de 144 pulsations à la minute. Ces phénomènes durent 25 secondes; les contractions auriculaires réapparaissent alors, augmentant progressivement et rapidement d'amplitude pour dépasser même l'amplitude initiale; l'amplitude du ventricule augmente de même, et le cœur s'accélère, dépassant 240 pulsations à la minute, une minute après l'injection. Cet effet dure 4 à 5 minutes, puis le rythme et l'amplitude reviennent à leur état antérieur.

Ces phénomènes sont donc tout à fait comparables à ceux produits par la pelletièrene; cependant la dose active est un peu plus élevée et la période de fibrillation beaucoup plus courte. Comme avec la pelletièrene, si l'on injecte des doses progressivement croissantes, rapidement le vague devient paralysé et la première phase de l'action de la pipéridine (fibrillation auriculaire et ralentissement ventriculaire) disparaît.

Action vasculaire de la pipéridine

Nous avons repris l'expérience de MOORE et ROW sur le chien non atropinisé pour étudier l'effet vagal signalé par ces auteurs. Comme les deux expériences signalées ci-dessous le montrent, nous avons obtenu, comme TUNNICLIFFE, MOORE et ROW bien avant nous, une action hypertensive très marquée.

EXPÉRIENCE I.

Chien 18 kilogrammes, chloralosé, enregistrement de la pression carotidienne et de la respiration (pneumographe), (fig. 18).

Fréquence des pulsations carotidiennes : 120 à la minute.
Pression : 6,5/8 cm. de Hg.

Fréquence respiratoire : 10 respirations à la minute.

Injection intraveineuse de 1,2 milligramme par kilogramme de pipéridine (HCl). Légère accélération respiratoire avec augmentation de l'amplitude de l'inspiration, la pression carotidienne s'élève à peine de quelques centimètres de Hg.

10 minutes près, injection dans la saphène de 2,2 milligr. par kilogr. de pipéridine (HCl) (fig. 18).

Accélération très marquée de la respiration avec augmentation énorme de l'amplitude inspiratoire; 1/2 minute après l'injection, la fréquence respiratoire passe de 10 à 33 par minute pendant une 1/2 minute environ, puis la fréquence diminue rapidement; la respiration s'arrête même pendant une minute, puis reprend, d'abord ralentie puis revient peu à peu à son rythme antérieur.

1/2 minute après l'injection, élévation très rapide et très intense de la pression carotidienne qui passe de 6/8 cm. de Hg. à 12 cm. en une demi-minute, grandes pulsations et ralentissement cardiaque (78 pulsations à la minute contre 120 antérieurement). Action très intense, mais passagère; trois minutes après la pression est revenue à son niveau normal.

Dix minutes après on injecte la même dose de pipéridine; l'effet est toujours net, mais moins intense, et l'on constate que si toutes les dix minutes on pratique une injection de cette même dose ou de doses plus fortes, l'effet diminue progressivement d'intensité pour devenir insignifiant. Phénomène analogue à celui que nous avons constaté avec la pelletierine et déjà signalé du reste par MOORE et ROW.

Enfin sur le chien atropinisé, nous avons obtenu des tracés analogues à ceux de MOORE et ROW : élévation très intense de la pression carotidienne, peu de modifications ou légère accélération de la fréquence des pulsations (jamais de ralentissement) et pas d'augmentation de l'amplitude.

CONCLUSIONS

Nos expériences confirment donc les résultats de TUNNICLIFFE, MOORE et ROW au point de vue de l'action hypertensive de la pipéridine et, de plus, nos tracés montrent que cette base présente *la même action cardiaque que celle que nous avons démontrée pour la pelletierine* avec M. TIFFENEAU, action caractérisée par une première période de fibrillation auriculaire et de ralentissement des contractions ventriculaires par excitation du pneumogastrique, suivie d'une deuxième phase de réapparition des contractions auriculaires avec accélération du rythme et augmentation de l'amplitude tant du ventricule que de

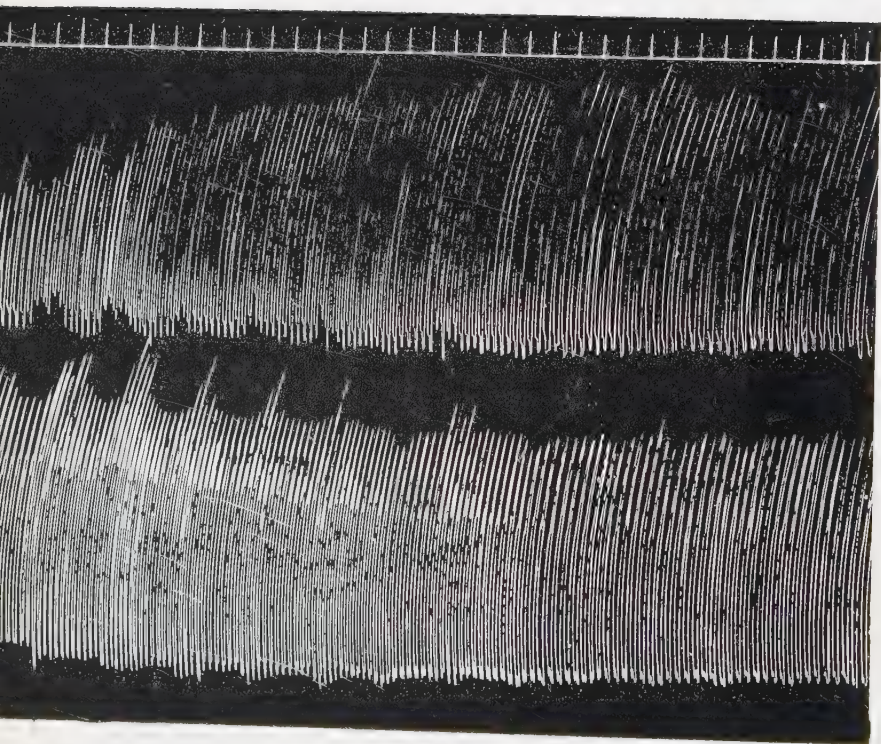
l'oreillette. Enfin, sur nos graphiques, la pipéridine exerce sur la pression artérielle chez l'animal non atropinisé, comme la pelletière, une *action adrénalinique* typique.

Frappés également de l'action adrénalinique sur la pression artérielle produite par la nicotine, voisine, au point de vue chimique des bases pipéridiniques, HOUSSAY et MOLINELLI ont montré, à l'aide de la technique de l'anastomose surrénio-jugulaire de TOURNADE et CHABROL, que l'action hypertensive de la nicotine était bien due en effet à une excitation des surrénales et à une décharge d'adrénaline dans la circulation de l'animal déclenchée par l'injection de la drogue. Mais, à cet égard, la pipéridine et la cicutine leur ont donné des résultats négatifs. Antérieurement à ces auteurs, NICOLAEFF a signalé, il est vrai, de la vaso-constriction des vaisseaux surrénaux et une augmentation du débit surrénal produits par la cicutine.

A notre avis, ces recherches seraient à reprendre, car la théorie de l'action adrénalinique des bases pipéridiniques (pipéridine et pelletière principalement) nous paraît vraiment bien séduisante et rend tout à fait compte du fait signalé déjà par nous : diminution puis disparition des effets hypertenseurs produits par ces corps quand on pratique des injections intraveineuses trop répétées et trop rapprochées. Si la théorie de l'action adrénalinique est exacte, ce phénomène serait dû à une sorte d'épuisement des réserves d'adrénaline des surrénales de l'animal.

Action de la pipéridine sur le cœur des Mollusques

Nous avons étudié l'action de la pipéridine (à l'état de chlorhydrate) sur le ventricule isolé d'*Helix pomatia* avec la même technique que celle que nous avons employée pour la pelletière et la cicutine, et nous avons également constaté (fig. 19) une action analogue à celle exercée par la pelletière : accélération initiale et passagère du rythme aux doses efficaces, puis ralentissement avec diminution de l'amplitude et, finalement, arrêt en systole. Mais, pour obtenir l'arrêt en un laps de temps



de Pipéridine (HCl). — De haut en bas, temps en secondes, tracés auricu-

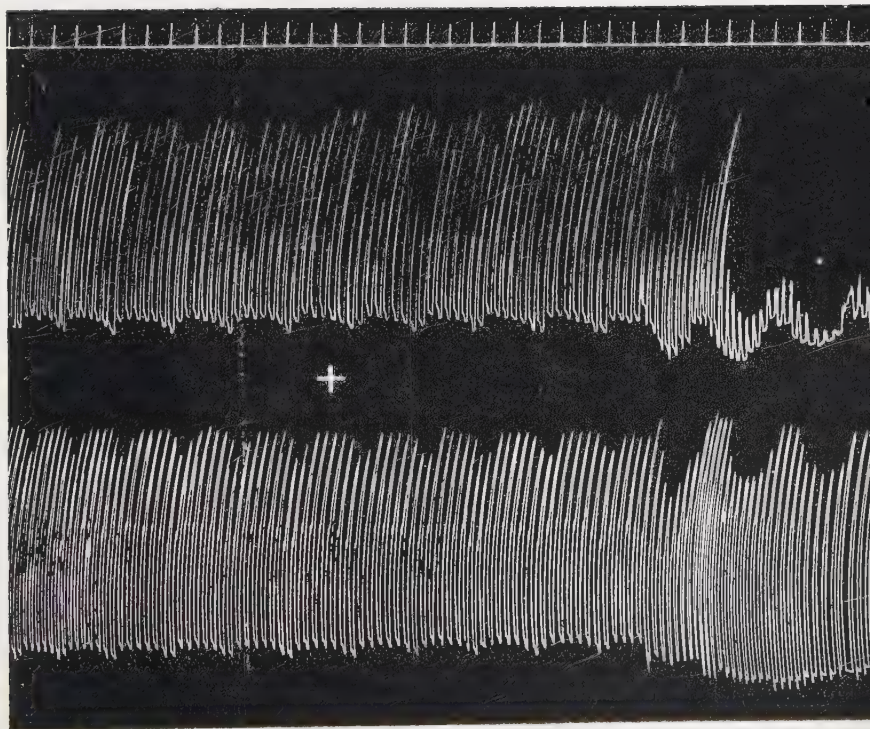
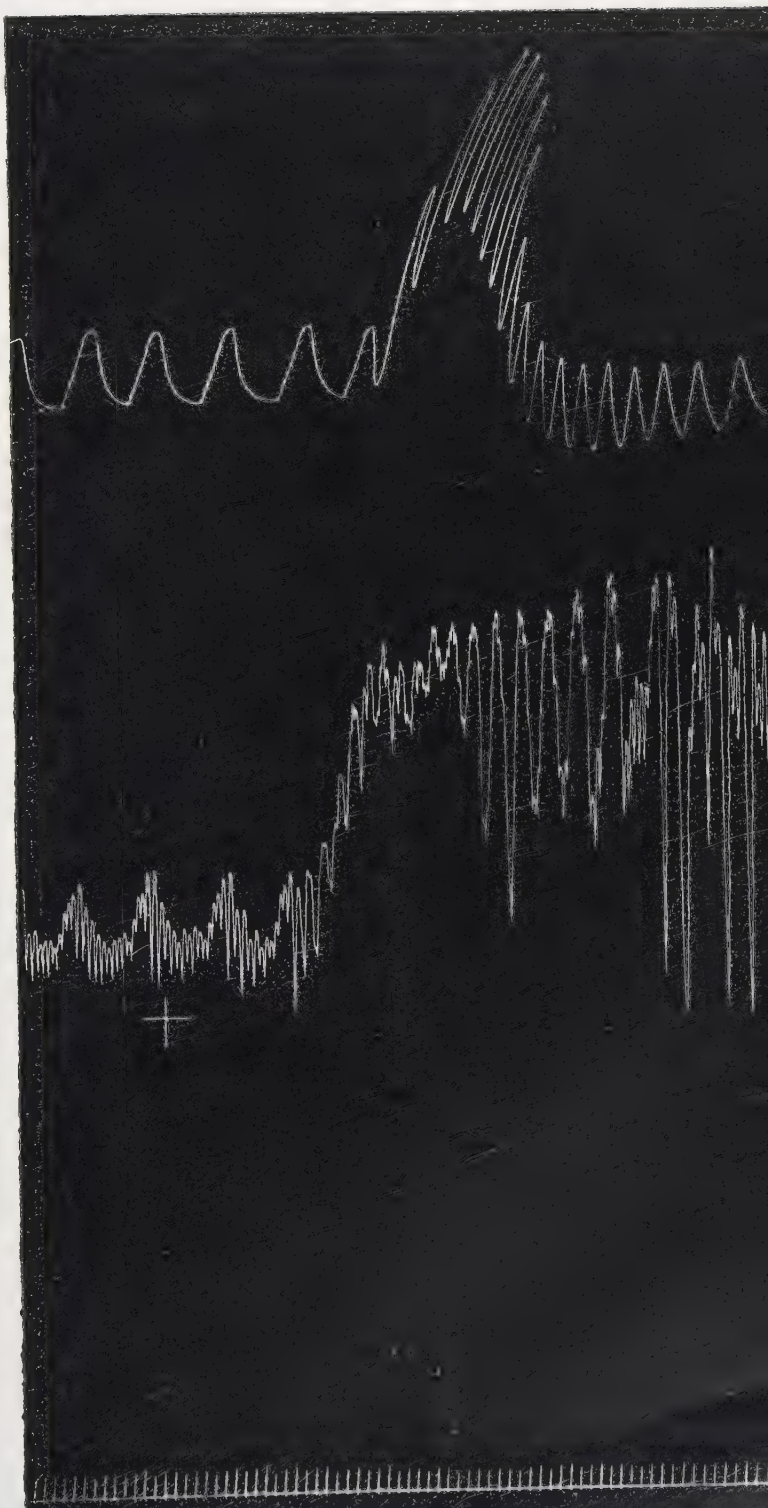


FIG. 17. — Chien 13 kilogr. 800. — En (+), injection intraveineuse
laire et ventriculaire.





déterminé, il faut des concentrations environ dix fois plus fortes de pipéridine que de pelletièreine, ainsi que le montre le tableau suivant comparé à celui que nous avons donné plus haut pour la pelletièreine.

CONCENTRATION POUR CENT	TEMPS AU BOUT DUQUEL SE PRODUIT L'ARRÊT EN SYSTOLE
0.50 %	45 secondes.
0.25 %	103 secondes.
0.10 %	130 secondes.
0.02 %	le cœur pulse encore normalement au bout de 300 secondes.

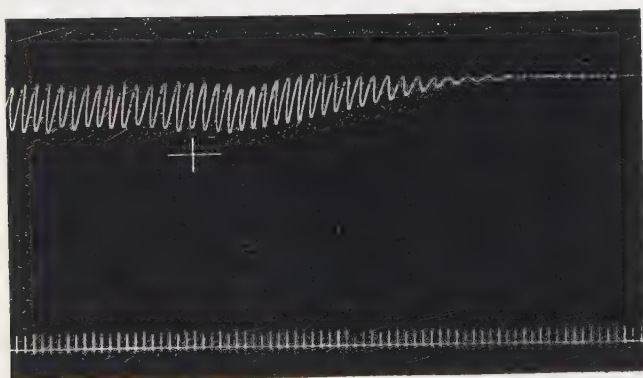


FIG. 19. — Ventricule isolé d'*Helix Pomatia*. — En (+).
Pipéridine (HCl) à 1 0/00. — En bas, temps en secondes.

L'activité de la pipéridine sur le ventricule isolé d'*Helix* est donc dix fois environ plus faible que celle de la pelletièreine et de l'ordre de grandeur de celle de la cicutine et de la méthyl-isopelletièreine.

Action de la pipéridine sur les globules rouges

La pipéridine exerce une action toute particulière sur les globules rouges *in vivo*; elle détermine, en effet, dans leur intérieur la formation de vacuoles (GUERBER, VAN ACKEREN, FREY). Ces vacuoles s'observent aisément chez les amphibiens et chez les reptiles; dans les grands érythrocytes de l'axolotl, elles sont plus grosses que chez la grenouille; on les retrouve aussi chez le moineau, mais

elles font défaut chez les poissons, la souris et le cobaye. Chez la grenouille, il suffit d'une injection hypodermique de 2 milligrammes de pipéridine pour déterminer leur apparition; le premier jour, elles occupent tous les globules rouges, et elles disparaissent progressivement au bout de dix jours (VAN ACKEREN).

Action de la pipéridine sur métabolisme des sels de calcium

EDERER signale une action antirachitique nette de la pipéridine, quoique moins marquée que celle de l'huile de foie de morue, chez le rat soumis au régime rachitique de Mc COLLUM; cette action serait liée à une forte élévation de la viscosité des albumines du sérum.

CHAPITRE II

Action de la pipéridine sur la respiration et sur le nerf pneumogastrique

Comme la pelletièreine et la cicutine, la pipéridine à doses toxiques paralyse la respiration et le pneumogastrique (THIELEMANN, MOORE et Row). L'animal meurt toujours par arrêt respiratoire.

Nous avons constaté, au cours de nos recherches sur la pression artérielle, également l'arrêt respiratoire aux doses toxiques, mais si l'on opère avec des doses plus faibles (2 milligr. par kilogramme de pipéridine (HCl), en injection intraveineuse chez le chien) qui déterminent déjà une action hypertensive nette, on constate (Cf. chapitre ACTION VASCULAIRE, page 119), 30 secondes après l'injection, coïncidant avec le début des manifestations vasculaires, une accélération manifeste de la respiration avec énorme augmentation de l'amplitude inspiratoire. Cette accélération est très passagère : une demi-minute environ. Elle est suivie d'une phase de ralentissement qui peut même aboutir à un arrêt temporaire de la respiration (voir fig. 18).

CHAPITRE III

Action de la pipéridine sur le système nerveux et sur le muscle du squelette

Nous retrouvons encore ici entre les auteurs des discussions analogues à celles que nous avons déjà vues pour la pelletiérine et la cicutine. Si tous sont d'accord pour admettre une action particulièrement intense sur le système nerveux, leurs opinions diffèrent touchant le siège central ou périphérique de cette action.

FLIESS et KRONECKER (1883) constatent déjà à la dose de 1 milligramme en injection sous-cutanée, chez la grenouille, des phénomènes de paralysie de la sensibilité : l'animal reste immobile et ne réagit plus par des mouvements réflexes à l'excitation électrique ou mécanique. Pour ces auteurs, cette action paralysante serait essentiellement périphérique et porterait uniquement sur les territoires sensitifs, sans toucher les nerfs moteurs dont l'excitabilité électrique resterait normale.

GURBER (1890) confirme FLIESS : la pipéridine paralyserait par excellence les terminaisons nerveuses périphériques chez la grenouille, avec prédominance sur la sphère sensible.

HEINZ (1890), au contraire, constate bien une paralysie de la sensibilité, mais la localise aux centres.

THIELEMANN (1896) confirme HEINZ, mais constate de plus, aux doses faibles, tout au début de leur action, une augmentation considérable de l'excitabilité réflexe et une hyperesthésie de la grenouille; ce n'est qu'aux doses plus élevées (3 centigr.) qu'on voit apparaître de l'anesthésie, tant avec la base libre qu'avec ses sels; et ce n'est que dans une période tout à fait tardive que le nerf moteur (sciatique) devient paralysé. Ces phéno-

mènes d'hyperesthésie primordiale et d'anesthésie consécutive ne sont pas supprimés par la section du bulbe ni par l'ablation du cerveau. THIELEMANN les localise au niveau de la moëlle. Mais l'instillation directe de pipéridine en solution concentrée (10/100 à 50/100) sur le cerveau ou la moëlle de la grenouille détermine des convulsions, tandis que l'injection sous-cutanée, par l'anesthésie qu'elle déclenche, peut abolir les convulsions strychniques (THIELEMANN). Enfin, cet auteur constate que si l'on injecte la pipéridine dans la cuisse d'une grenouille après ligature du membre, en respectant le sciatique, les phénomènes d'anesthésie ne se produisent plus, même à la dose de 1 centigramme (à l'opposé de FLIESS qui a expérimenté dans des conditions identiques).

Vers la même époque, trois autres auteurs, CUSHNY, MOORE et ROW ont publié des résultats sensiblement différents, faisant porter l'action de la pipéridine non plus sur la sensibilité, mais sur la motricité, et admettent une localisation périphérique.

Pour CUSHNY, le système nerveux central ne serait pas touché. L'animal pipéridiné répondrait exactement comme l'animal normal à l'excitation réflexe : après ligature d'une cuisse, chez la grenouille, en respectant le sciatique, les réponses réflexes, après injection de pipéridine sous la peau de l'autre patte, seraient tout à fait normales au niveau de la patte protégée; au niveau de la patte non protégée, tout en étant très affaiblies en intensité, par suite de l'atteinte de la motricité périphérique par le toxique, elles présenteraient toujours le même seuil d'apparition. Par contre, l'action caractéristique de la pipéridine, pour CUSHNY, porterait sur la motricité périphérique et consisterait en une sorte « *d'affaiblissement de la plaque motrice* »; l'excitation du sciatique par un courant tétanique déterminerait non plus un tétanos normal, mais une secousse simple, un peu plus prolongée que la secousse due à une seule excitation. En répétant les excitations, en procédant par des chocs d'induction isolés suffisamment rapprochés, on assisterait à la diminution progressive et rapide de l'amplitude des contractions du gastro-cnémien jusqu'à leur

disparition complète, l'excitation directe du muscle restant toujours efficace. La pipéridine rendrait donc la plaque motrice plus sensible à la fatigue, et jamais CUSHNY n'a observé de paralysie complète initiale, même après une forte dose de pipéridine. MOORE et ROW, comme CUSHNY, admettent une localisation périphérique portant sur la motricité chez la grenouille, mais à l'inverse de cet auteur ils ont obtenu une paralysie complète du sciatique et une véritable curarisation, à des doses, il est vrai, supérieures de beaucoup à celles nécessaires avec le curare.

Quant à nous, actuellement, nous ne pouvons pas nous prononcer d'une façon ferme sur ce sujet, n'ayant pas encore étudié l'action de la pipéridine sur la chronaxie du sciatique et du gastrocnémien de la grenouille, ce qui permettrait de trancher ce débat.

CHAPITRE IV

Action de la pipéridine sur le muscle lisse (Intestin isolé)

Alors que la pipéridine présente sur la plupart des autres appareils une action analogue à celle de la pelletièreine, mais beaucoup moins intense, son activité sur l'intestin de chien isolé est extrêmement plus marquée, elle nécessite des doses beaucoup plus faibles que la pelletièreine pour être mise en évidence. Aucun auteur, à notre connaissance, n'a étudié avant nous l'action intestinale de cette base. Nous avons opéré avec la technique précédemment décrite, et nous avons constaté que, comme la pelletièreine (fig. 20 et 21), mais à des doses beaucoup plus faibles (0,05 à 0,25 gr. pour 1.000), la pipéridine (base), provoque une augmentation très marquée et durable du tonus surtout, le phénomène est immédiatement supprimé par l'atropine et par l'adrénaline aux concentrations habituellement efficaces.

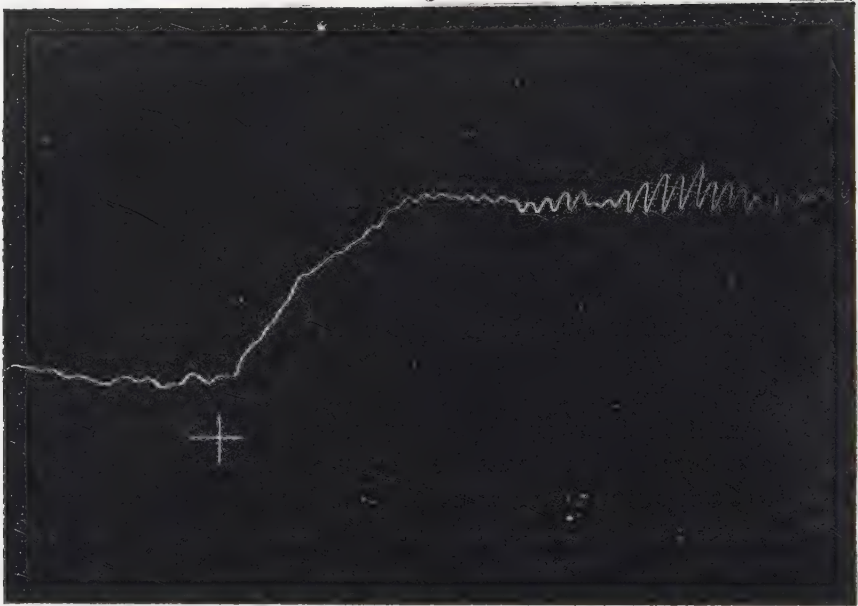


FIG. 20. — Intestin isolé de chien. — En (+), 0.05 de Pipéridine base dans 200 cc. de Tyrode.



FIG. 20 bis. — Intestin isolé de chien. (Suite du tracé de la fig. 20). — En (+), 5 milligr. de sulfate d'atropine dans 200 cc. de Tyrode. Même vitesse que pour la figure 21.



FIG. 21. — Intestin isolé de chien. — En (+), 0,05 de Pipéridine base dans 200 cc. de Tyrode. — En bas, temps en secondes.

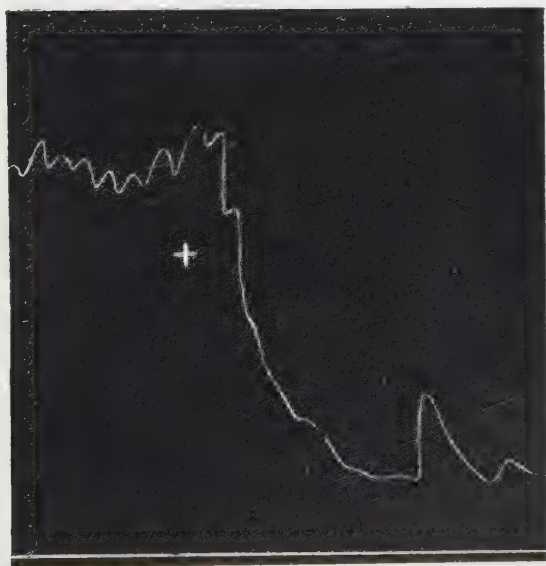


FIG. 21 bis. — Intestin isolé de chien. Intestin ayant été soumis (fig. 21) à l'action de 5 centigrammes de Pipéridine base. (Concentration 0,25 pour 1.000). En (+), addition au bain de Tyrode (200 cc.) de 1/10 de milligramme d'adrénaline (HCl). (Concentration 1/2 milligramme pour 1.000).

CHAPITRE V

Action toxique de la pipéridine

La toxicité de la pipéridine est beaucoup plus faible que celle de ses dérivés (pelletièreine et cicutine).

Chez la grenouille, CUSHNY, donne la symptomatologie suivante :

Après l'injection sous-cutanée d'une dose forte, l'animal reste immobile jusqu'à ce qu'on l'excite, la tête penchée en avant plus bas que normalement; quand on l'excite d'une façon répétée, il rampe ou fait des sauts très courts, après lesquels il retombe maladroitement; il éprouve une grande difficulté à retirer ses membres postérieurs, chaque mouvement est accompagné de tremblements marqués, spécialement de la tête et du cou; mise sur le dos, la grenouille fait de vains efforts pour se remettre dans sa position normale, puis reste immobile. Un peu plus tard, cessation de tout mouvement, puis arrêt respiratoire qui peut ne pas être fatal (par suite probablement de la respiration cutanée). Si la dose injectée n'a pas été trop forte, l'animal peut se rétablir au bout de vingt-quatre à quarante-huit heures. CUSHNY donne comme dose minima toxique les chiffres de 40 à 50 milligrammes pour une grenouille de poids moyen. JACOBJ, HAYASHI et SZUBINSKI, dans un travail plus récent (1904), donnent des chiffres voisins : 0.7 à 1,0 milligramme par gramme de pipéridine base injectée à l'état de sel.

Chez les animaux à sang chaud, THIELEMANN a observé, chez le pigeon, aux doses toxiques (30 centigrammes environ par la voie sous-cutanée chez un pigeon de taille moyenne) des vomissements, des convulsions et la mort par arrêt respiratoire.

Chez la souris, THIELEMANN signale des convulsions et de la salivation après une injection sous-cutanée de un

centigramme, et JACOB, HAYASHI et SZUBINSKI, donnent comme dose minima léthale 0,46 à 0,76 milligramme par gramme (voie sous-cutanée, la pipéridine injectée sous forme de sel étant exprimée en base). Ces auteurs signalent également des tremblements, de la paralysie généralisée et la mort par arrêt respiratoire.

Chez le chat de taille moyenne, THIELEMANN a observé de la salivation et de l'œdème pulmonaire.

Nous sommes arrivés à injecter, par la voie veineuse, au chien chloralosé, de poids variant entre 12 à 15 kilogrammes, et non soumis à la respiration artificielle, des doses totales atteignant jusqu'à un gramme de pipéridine base, injectée sous forme de chlorhydrate, en pratiquant les injections à doses fractionnées de 5 à 10 centigrammes dans le courant d'une après-midi et en laissant chaque fois à l'animal le temps de se remettre des phénomènes cardio-vasculaires et respiratoires marqués que nous avons observés. Il est évident que l'injection massive, en une fois, d'une telle dose, ou même d'une dose plus faible aurait probablement déterminé une mort immédiate par arrêt respiratoire ou cardiaque.

Nous signalerons, pour terminer ce chapitre, les résultats un peu anciens d'ÆCHSNER, DE CONINCK et PINET, touchant l'action toxique et caustique locale de la pipéridine base injectée sous la peau, pure ou en solution concentrée. Ces auteurs n'ont constaté, après injection sous la peau ou dans la paroi musculaire abdominale de pipéridine base pure ou diluée de moitié avec de l'eau, aucune manifestation particulière d'intoxication immédiate chez le cobaye, mais des signes violents d'irritation locale aboutissant les jours suivants à la formation d'un phlegmon de la paroi, suivi de péritonite mortelle, par diffusion.

Action toxique de la pipéridine sur les organismes inférieurs

Signalons également les travaux de LÆW sur l'action de la pipéridine sur les organismes inférieurs. Comme la cicutine base, la pipéridine base exerce une action toxique énergique sur les champignons et les infusoires; le chlorhydrate ne serait pas aussi actif (LÆW).

NICOLLE et FROUIN, en outre, étudiant l'action de diverses amines sur les bactéries, ont montré que la pipéridine possède un pouvoir solubilisant très énergique vis-à-vis du bacille de la morve pris comme type : les bacilles morveux et pesteux se montrent presque entièrement solubles dans la pipéridine; le bacille pyocyanique de même; tandis que le *B. typhique* et le *B. coli* laissent un certain résidu, le *B. charbonneux* davantage, le staphylocoque encore plus. Le bacille tuberculeux frais peut être dissous en proportions notables; avec les microbes secs et dégraissés, la solubilité s'accroît naturellement. La « solution » de bacille morveux (débarassée de la pipéridine), inoffensive à forte dose pour le cobaye neuf (dans le péritoine), tue rapidement le cobaye morveux (à cette même dose); elle détermine de l'hypersensibilité vis-à-vis d'elle-même; elle provoque la formation d'agglutinines et, dans certains cas, de précipitines; elle peut immuniser à très fortes doses, enfin elle offre, pour la séreuse qui revêt le *muculus testis* du cobaye mâle, la même électivité que le bacille morveux vivant (ou mort).

Conclusions

Les bases pipéridiniques que nous avons étudiées dans cette thèse, pelletierine, cicutine et pipéridine, présentent toutes une action physiologique analogue;

A. — *Au point de vue vasculaire*, elles déterminent, toutes les trois, chez le chien chloralosé, une ascension manifeste de la pression artérielle avec ralentissement des pulsations et augmentation considérable de leur amplitude, ces deux derniers phénomènes étant supprimés par l'atropine, et dus, par conséquent, à une excitation du nerf pneumogastrique. Ces bases qui diminuent également le volume du rein, se comportent toutes les trois comme la nicotine.

Pour l'une d'elles, la cicutine, on observe en outre, avant la période d'élévation de la pression artérielle, une chute brutale, mais très passagère, de la pression

sanguine, chute due à une excitation intense du pneumogastrique, cette chute est, en effet, supprimée par l'atropinisation.

Les injections successives de doses actives égales de ces trois corps, à des intervalles suffisamment rapprochés, produisent un effet qui va rapidement en s'atténuant, jusqu'à devenir nul.

B.— *Au point de vue cardiaque*, la pelletiérine et la pipéridine déterminent un ralentissement très marqué et immédiat avec diminution de l'amplitude des contractions ventriculaires (excitation de l'appareil inhibiteur), et de la fibrillation des oreillettes : ces phénomènes sont passagers et durent environ une demi-minute pour la pipéridine, plus longtemps pour la pelletiérine (1 à 5 minutes suivant la dose). Puis les contractions auriculaires réapparaissent, le rythme s'accélère, pour dépasser bientôt la fréquence initiale et l'amplitude s'accroît considérablement (excitation des accélérateurs). La première phase de ces phénomènes (ralentissement et fibrillation de l'oreillette) est supprimée par l'atropinisation et dépend par conséquent du système inhibiteur.

La cicutine détermine un ralentissement cardiaque initial analogue, avec diminution considérable de l'amplitude de l'oreillette, mais en général sans fibrillation de cette dernière. Le cœur revient ensuite rapidement à son rythme initial qu'il ne dépasse pas.

Après injections répétées de ces trois corps, le pneumogastrique cervical devient rapidement inexcitable au courant faradique, et l'on n'observe plus que la deuxième phase du phénomène (accélération du rythme) ; toutefois, à cette période, la pilocarpine et l'arécoline exercent encore leur action d'arrêt. Après la quinine ou la quinidine, la fibrillation auriculaire de la première phase n'a plus lieu, mais le ralentissement peut encore se manifester, ce qui indique l'action cardiaque périphérique de ces corps, phénomènes tout à fait analogues à ceux produits par la nicotine.

C. — *Sur les organes contractiles des Invertébrés* (ventricule isolé de l'escargot, de l'huître et de l'écrevisse, sinus contractiles des embryons de la limace), les trois

bases étudiées provoquent d'abord une accélération passagère du rythme, puis un ralentissement, avec une diminution de l'amplitude des contractions, une augmentation du tonus et finalement l'arrêt en systole. La grande sensibilité du cœur des mollusques à ces poisons contraste avec sa résistance à de fortes doses de curare. L'action préalable du curare sur le ventricule de l'escargot supprime d'ailleurs en grande partie les effets de l'intoxication. La diminution de l'amplitude, l'augmentation du tonus, l'arrêt en systole ne se produisent plus; seule subsiste l'accélération passagère.

Ces réactions se prêtent à des comparaisons entre l'activité des divers alcaloïdes de cette série : il a été constaté que le chlorhydrate de méthyl-isopelletiérine est de six à dix fois moins actif que le sulfate de pelletiérine et qu'il est aussi actif que le chlorhydrate de cicutine ou de pipéridine.

D. — *Sur l'appareil respiratoire.* — Aux doses actives, sur la pression artérielle, les trois bases étudiées déterminent, toutes chez le chien chloralosé, une accélération respiratoire initiale, avec augmentation de l'amplitude, de courte durée, suivie d'un ralentissement marqué, et même souvent, si la dose est suffisamment forte, d'un arrêt respiratoire temporaire suivi d'une reprise des respirations; si la dose est suffisamment élevée (dose mortelle), l'arrêt respiratoire est définitif, et l'animal meurt par asphyxie, le cœur survivant quelque temps à la respiration.

E. — *Sur les muscles du squelette et sur leur nerf moteur* (gastrocnémien et sciatique de grenouille). La cicutine, ainsi que la pelletiérine et la méthyl-isopelletiérine, ne modifient pas sensiblement les constantes d'excitabilité neuromusculaires (chronaxie), à des concentrations variant entre 0,5/1.000 et 1 %. Ce n'est qu'à partir de 1 %, et au bout d'un certain temps, que l'on peut voir l'excitation indirecte (par le nerf) cesser d'être efficace, mais aux doses pharmacologiques on n'est jamais en présence d'une réelle curarisation. Il n'est donc pas légitime de comparer ces substances au curare, comme l'ont fait certains des auteurs qui nous ont précédé.

Chez le chien, la pelletiérine et ses dérivés (méthyl-isopelletiérine et pseudopelletiérine), aux doses toxiques, déclenche, peu de temps avant la mort, des convulsions cloniques qui persistent pendant un certain temps après la mort et qui ne sont pas supprimées par la destruction des centres nerveux et la section des nerfs périphériques. Au bout d'un certain temps, elles font place à des trémulations musculaires qui, peu à peu, s'éteignent; ce phénomène est donc très probablement d'origine purement musculaire.

F. — *Sur les muscles lisses des vertébrés* (intestin et utérus isolés). Les trois corps étudiés déterminent une forte augmentation du tonus, qui est supprimée par l'atropine et par l'adrénaline; le système nerveux extrinsèque joue donc un rôle certain dans ce phénomène.

G. — *Sur les muscles lents des invertébrés*. La pelletiérine possède également une action contracturante sur le muscle du pied de l'escargot, mais elle n'a aucune action sur sa chronaxie, même à la concentration très forte de 1 %.

H. — *La toxicité* de la pelletiérine est de 1 à 2 centigrammes par kilogramme chez les mammifères (chien et lapin), par la voie intra-veineuse; celle de la cicutine de 2,5 à 3 centigrammes; celle de la pipéridine est beaucoup plus faible (au-dessus de 5 centigrammes par kilogramme en une fois).

En résumé, *les bases pipéridiques que nous avons étudiées présentent qualitativement une action physiologique de même nature, due vraisemblablement à leur noyau pipéridinique*. Les propriétés de ce noyau sont particulièrement exaltées pour la pelletiérine qui déjà est un peu plus active sur l'appareil cardio-vasculaire des vertébrés que la cicutine et la pipéridine et qui, en ce qui concerne l'effet d'arrêt systolique sur le cœur des invertébrés, est dix fois plus forte que ces deux bases. Comme la pelletiérine ne diffère de la cicutine que par le remplacement du groupe terminal CH° de celle-ci par le groupement fonctionnel aldéhydrique CHO , on peut conclure que *la fonction aldéhydrique renforce considérablement l'action physiologique des alcaloïdes pipéridini-*

ques. Dans le cas des dérivés de la pelletièreine, que cette chaîne soit modifiée par la présence d'un groupement cétonique en α avec chaîne ouverte, comme dans la méthyl-isopellettiérine, ou par la présence d'un groupement cétonique en β avec fermeture de la chaîne, cas de la pseudopellettiérine, l'intensité de l'action physiologique est considérablement diminuée. Elle devient même nulle pour la semi-carbazone de la pelletièreine, ce qui, probablement, tient à la fois au blocage de la fonction aldéhydique et à l'élévation du poids moléculaire; celui-ci entraînant toujours, à partir d'une certaine limite, une diminution de l'activité physiologique.

Vu : *le Doyen,*

H. ROGER.

Vu : *le Président de Thèse,*

M. TIFFENEAU.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

P. LAPIE.

BIBLIOGRAPHIE

I. -- GRENADIER ET PELLETIÉRINE

- Augé (J.).** — Etude comparative des médicaments tœnifuges. *Thèse, Paris*; 1876.
- Aurelianus.** — *Liber IV, caput 8.*
- Avicenna.** — *Liber II, caput 319.*
- Barraja (A.).** — Sur les accidents occasionnés par les sels de pelletière. *Marseille médical*, XL, 594; 1903.
- Béranger-Féraud.** — Note sur l'emploi de l'écorce de tige de grenadier contre le tœnia interne. *Bull. gén. Thér.*, XCV, 387; 1878.
- Note sur l'action thérapeutique du sulfate de pelletière. *Bull. gén. Thér.*, XCVI, 297; 1879.
- De la valeur comparative du tannate et du sulfate de pelletière pour l'expulsion du tœnia interne. *Bull. gén. Thér.*, XCVII, 8; 1879.
- De l'action tœnifuge comparative des quatre alcaloïdes du grenadier désignés sous le nom de « Pelletière ». *Bull. gén. Thér.*, XCVII, 337; 391; 1879.
- Berthold.** — *Caspers Wochenschrift*. N° 21; 1831.
- Bethe (A.).** — Allgemeine Anatomie und Physiologie des Nerven-systems. Leipzig, 113; 369; 1903.
- Blackwell (L.-S.).** — Value of pomegranata bark as a tœniafuge. *Med. and Surg. Reporter, Philadelphia*, LV, 423; 1886.
- Boiti.** — *Annali universali di medicina*. XL.
- Bordreau (A.).** — Contribution à l'étude expérimentale de l'action physiologique de la pelletière. *Thèse. Paris*, 1880.
- Bourgeoise.** — Observations sur l'emploi de l'écorce de racine de grenadier contre le tœnia. *Nouvelle bibliothèque médicale, Paris*, VI, 397; 1824.
- Boyer (P.) et Cardot (H.).** — Action de la pelletière sur le cœur isolé de l'escargot. *C. R. Soc. Biol.*, XCIV, 658; 1926.
- Action de quelques alcaloïdes sur le cœur et les sinus contractiles des mollusques. *Journal de Physiol. et Path. gén.*, XXIV, 701; 1926.
- Breton (P.).** — On the efficacy of the bark of the pomegranate tree in cases of tœnia. *Med. Chir. Tr. London*, XI, 301; 1821.
- Buchanan.** — *Edimbourg, med. Journ.*, 1807.
- Büchner.** — *Bayerische Korrespondenzblatt*, n° 10; 1841.
- Cabaret (P.-J.).** — Tœnia expulsé par l'écorce de la racine de grenadier sauvage. *J. Soc. de méd. prat. de Montpellier*, XII, 363; 1845.

- Carlson (A.-G.).** — Verkan af granatäppleträdets färska rotbark mot handmask. *Hygiea, Stockholm*, VII, 750; 1845.
mask. *hygiea, Stockholm*, VII, 750; 1845.
- Catrin.** — Note sur la pelletierine. *Gaz. hebdomadaire de médecine de Paris*, XVII, 646; 1880.
- Cazin.** — *Journal de Bruxelles*, mars 1850.
- Celsius.** — *Liber IV, caput 17.*
- Chevallier (A.).** — Notice sur l'écorce de la racine de grenadier. *J. de chimie médicale*, I, 375; 1825.
- Ciamician (G.) et Silber (P.).** — Ueber das Pseudopelletierin, ein Alkaloid aus der Granatwurzelrinde. *Berichte d. deut. chem. Gesellsch.* XXV, 1601; 1892. — *Id.*, XXVI, 156; 1893.
— Ueber die Alkaloide der Granatwurzelrinde. *Ber. d. deut. chem. Gesellschaft*, XXVI, 2738; 1893. — XXVII, 2850; 1894. — XXIX, 481; 1895.
— Ricerche sugli alcaloidi del melagrano; nella pseudo-pelletierina (granatonina). *Mem. r. Acad. d. sc. d'Ist. di Bologna*, III, 739; 1893.
— Sulla pseudo-pelletierina (granatonina). *Ann. di chim. e di farm., Milano*, XIX, 65; 1894.
— Sur la constitution de la granatoïne et de ses dérivés. *Rendiconti dei Lincei*, V, 101; 1896.
- Colin.** — Note sur deux cas d'expulsion de tænia à la suite de l'administration d'écorce sèche de racine de grenadier. *Rec. de mém. de méd. milit.*, VII, 21; 1862, et IX, 121.
— Du tænia dans l'armée. *Bull. et Mém. soc. méd. Hôp. Paris*, XXII, 320; 1876. XXIII, 4, 71; 1877. — *Union méd. Paris*. XXI, 54, 61, 73, 255, 276, 867; 1876.
- Constant.** — Du tænia chez les enfants et de leur traitement par l'écorce de racine de grenadier. *Bull. gén. de Thér.*, VII, 287; 1834.
- Coronedi (G.).** — Supra l'azione muscolare della pelletierina. *Lo Sperimentale Giornale med. Firenze*, XLVI, 314; 1892.
— Contributo allo studio degli anthelmintici. — I. Azione fisiologica della pelletierina. *Lo Sperimentale Gior med. Firenze*. XLVIII, 40; 1894.
- Crolas.** — Empoisonnement par le sulfate de pelletierine. *Lyon médical*, LXXXVIII, 335; 1898.
- Davaine (C.).** — Traité des entozoaires. Paris, 1860.
- Destandes (L.).** — Note sur l'emploi de l'extrait de l'écorce de racine de grenadier contre le tænia. *Bull. gén. de Thér.*, IV, 5; 1833.
— Observations sur l'emploi de l'écorce de racine de grenadier. *Nouvelle Bibl. méd.*, VI, 341.; IX, 369; 1824.
- Desnoyers.** — Le tænia en Syrie. *Recueil de médecine militaire*, 1862.
- Dickey (J.-L.).** — Pelletierine a new tænifuge. *Philadelphia med. News*, XIV, 360; 1884.
- Dioscorides.** — *Liber I, caput 153.*
- Doblé.** — Observation de tænia solium; emploi de la décoction après macération de l'écorce sèche de racines de grenadier; guérison. *Bull. gén. de Thér.*, XVII, 228; 1856.
— Ueber die ungesättigten Säuren der Sorbinsäurereihe und ihre Umwandlung in cyclische Kohlenwasserstoffe. *Berichte d. deut. chem. Gesellsch.* XL, 146; 1907.

- Dujardin-Beaumetz.** — Notes sur l'action antihelminthique de la pelletière.
Bull. et Mém. Soc. Thér., XCV, 93; 1878.
- Tannate de pelletière. *Bull. gén. de Thér.*, XCVI, 188; 1879.
- De l'action physiologique et thérapeutique des sels de pelletière. *Bull. gén. de Thér.*, XCVIII, 433; 1880. *Bull. Acad. Méd.*, 18 mai 1880. *Clin. Thér.*, I, 712; 1880.
- De l'action physiologique et thérapeutique de quelques nouveaux principes actifs (la pelletière, la valvidine et la cédrine). *Tr. internat. M. Congrès 7^e sess. Lond.* I, 483; 1881.
- Durand.** — *Journal de pharmacie*, II, 168; 1878.
- Van Embden (F.-C.-E.) et Roorda Smit (J.-A.).** — Bijdrage tot de Kennis van de werking van pelletierin als tænfugum. *Nederl. Tydschr. v. Geneesk. Amsterdam*, XV, 545; 1879.
- Empiricus.** — *Caput* 28, p. 199.
- Etard.** — *C. R. Acad. Sc.*, XCII, 460; 1881.
- Falck (F.-A.).** — Ueber das Alkaloide der Granatwurzelnrinde. *Arch. der Pharm.*, XIV, 528; 1879.
- Ferrus.** — *Schmidts Jahrbücher*, VII, 373; 1835.
- Forbes (C.).** — Male fern and pomegranate root bark compared in their action on tænia solium. *Glasgow med. J.* XXII, 20; 1884.
- Friedmann.** — *Zentralblatt für die ges. Thér.*, 100; 1884.
- Galezowski.** — De l'action du bromhydrate de pelletière sur les nerfs moteurs de l'œil. *C. R. So. Biol.* II, 657; 1885.
- Giard.** — Cinq tænia rendus en une fois par le même sujet à la suite de l'administration de la racine de grenadier. *Gaz. des Hôp. de Toulouse*, VIII, 259; 1894.
- Gomez (B.-A.).** — Memoria sobre a virtude tænfuga da Romeira, com observações zoológicas e zoonómicas relativas á tænia e com humas estampa. Lisboa, 1822.
- Sur les vers plats articulés qui existent chez l'homme, ou considérations sur la détermination de leurs espèces, des maladies qu'ils occasionnent et du traitement qu'il convient mieux de leur opposer. Paris. 1831.
- Grahl.** — Quelques mots sur le tænia, les tænicides et en particulier la pelletière. *Gaz. hebdomadaire des sc. méd. de Montpellier*, I, 218, 245, 267; 1879-80.
- Gray (A.-J.).** — Pelletierine tannate as a vermifuge. *Philadelphia med. Times*, XIII, 291; 1882-83.
- Gubler.** — *Commentaires du Codex.*
- Hazard (R.).** — Action de la pseudo-pelletière sur le pneumogastrique. *C. R. Soc. Biol.* XCIV, 382; 1926.
- Action de la pseudo-pelletière sur la sécrétion de la glande sous-maxillaire. *C. R. Soc. Biol.* XCV, 184; 1926.
- Hess (K.).** — Ueber die Alkaloide des Granatapfelbaumes. I. Ueber das Pelletierin. *Berichte d. deut. chem. Gesellschaft*, L, 368; 1917.
- Hess (K.) et Eichel (A.).** — Ueber die Alkaloide des Granatapfelbaumes. II. Ueber das Methyl-Pelletierin Tanrets und über das Isomethyl-Pelletierin Piccininis. *Ber. d. deut. chem. Gesellsch.*, L, 380; 1917.
- Ueber die Alkaloide des Granatapfelbaumes. Die Konstitution des Pelletierins. *Ber. d. deut. chem. Gesellsch.* L, 1192; 1917.
- Ueber die Alkaloide des Granatapfelbaumes. IV. Ein Trennungsgang für die Reindarstellung der Pelletierin Alkaloid. Aufklärung der Konstitution des Methyl-iso-Pelletierins. (Methyl-Pelletierin, Iso-Methyl-

- Pelletierin). Umwandlung des Conhydrins in Methyl-iso-Pelletierine. Die Konstitution des Conhydrins. *Ber. d. deut. chem. Gesellsch.* L, 1386; 1917.
- Ueber die Alkaloide des Granatapfelbaumes. V. Spaltung des Pelletierins und des Methyl-iso-Pelletierins in die optischen Antipoden; Aufklärung der Tanretischen Basen. *Ber. d. deut. chem. Gesellsch.* LI, 741; 1918.
- Hess (K.). — Ueber die Alkaloide des Granatapfelbaumes. VI. Ueber die Beziehungen von Methyl-iso-Pelletierin, d,l-Methyl-conhydrinon und (N-Methyl-piperidyl)-propan-1-on. Ein Isomeriefall von Verbindungen mit einem asymmetrischen dreiwertigen Stickstoffatom. *Ber. d. deut. chem. Gesellsch.* LII, 964; 1919.
- Ueber die Alkaloide des Granatapfelbaumes. VII. Ueber das natürliche Vorkommen des Iso-Pelletierins. *Ber. d. deut. chem. Gesellsch.* LII, 1005; 1919.
- Heyfelder. — Beitrag zur Kenntniss der Wirksamkeit der frischen Granat-Wurzelrinde gegen den Bandwurm. *J. d. prakt. Heilk.* LXXXVI, 130; 1838. *Hufelands Journal.* 5; 1838.
- D'Ivors (C.). — Pelletierine. *N. dic. de méd. et chir. prat.*, XL, 418; 1886.
- Jordan (H.). — Die Physiologie der Locomotion bei *Aplysia limacina*. *Zeitschr. für Biol.* XLI, 196; 1901.
- Jutmann (J.). — Beobachtungen und Bemerkungen über Abtreibung des Bandwurmes mit der Wurzelrinde des Granatbaumes. *Med. Jahrb. d. k. k. österr. Staates Wien*, VII, 611; 1835.
- Kamnitzer (I.). — Ueber die Wirkungsweise des Granatwurzelrinde. *Berlin*, 1883.
- Knoch. — *Schmidts Jahrbücher.* CXXVII, 334; 1864.
- Kæstler (A.-L.). — Ueber die Anwendung der Rinde der Wurzel des Granatbaumes (*Punica granatum*) gegen den Bandwurm. *Med. Jahrb. d. k. k. österr. Staates Wien*, IV, 85; 1833.
- Laboulbène (A.). — Sur une manière simple et commode de faire rendre le ténia. *Bull. génér. de Thér.* XCV, 145, 193; 1873.
- Landrieux. — Emploi du tannate de pelletierine contre le ténia. *Journal de Thér. de Gubler*, VI, 204; 1879.
- Latour (A.). — Recherches sur l'écorce de racine de grenadier employée contre le ténia ou ver solitaire, sur sa composition chimique et ses applications médicales. *Thèse Ec. Pharm., Paris*; 1831.
- Lawson (J.-B.). — Case of tapeworm treated by tannate of pelletierine. *Glasgow med. J.*, XXI, 51; 1884.
- Ledonné-Girardièrre (L.). — Considérations sur les principaux ténifuges, sur l'écorce de grenadier particulièrement et sur leur mode d'administration. *Paris*; 1877.
- Legendre. — *Archives générales de médecine*, juin 1850 et décembre 1854.
- Letenneur (A.). — Essai sur l'écorce de la racine de grenadier considérée comme ténifuge. *Thèse Montpellier*, 1831.
- Leupold (B.). — Beitrag zur Kenntniss der Wirkung des Punicins, *Kiel*, 1891.
- Le Vaillant. — Emploi du sulfate de pelletierine contre le ténia. *J. de Thér.*, *Paris*, VI, 298; 1879.
- Emploi du tannate de pelletierine contre le ténia. *J. de Thér.*, VI, 204; 1879.
- Loup. — Etude pharmacodynamique sur la pelletierine. *Revue méd. Suisse romande*, XXXVI, 304; 1916.

- Marinus (J.-B.).** — De l'emploi de la racine de grenadier contre le tænia. *Bruxelles*, 1828.
- Martin-Solon.** — *Gaz. des Hôpitaux*, XLIX, 1850.
- Marty.** — Sur la valeur relative des diverses préparations d'écorce de grenadier dans le traitement du tænia. *Bull. gén. Thér.*, XCIV, 145, 203, 257, 304, 350, 394; 1878.
- Mehu (C.).** — A propos de la pelletière. *Bull. gén. de Thér.*, XCVII, 23; 1879.
- Meisinger.** — *Oesterreiches med. Jahrbüch.* VI, abt. 4; 1834.
- Meplain (F.).** — La pelletière peut-elle être prescrite aux enfants ? *Bull. gén. de Thér.*, CXI, 33; 1886.
- Mérat (F.-V.).** — De la vertu de l'écorce de grenadier contre le tænia. *Jour. compl. des sc. méd.*, XVI, 24; 1823.
- Du tænia ou ver solitaire, et de sa cure radicale par l'écorce de racine de grenadier; précédé de la description du tænia et du botriocéphale, avec l'indication des anciens traitements employés contre ces vers. *Paris*, 1832.
- Millard.** — *Philadelphia. med. News*, 661; 1884.
- Montault (H.).** — Tænia solium ou armé; expulsion du ver à la première administration de l'écorce fraîche de racine de grenadier sauvage. *J. univ. et hebdom. de méd. et chir. prat.* IV, 204; 1831.
- Moulin (E.).** — Observation d'un tænia expulsé au moyen de l'écorce de racine de grenadier. *Arch. gén. méd.*, XIV, 374; 1827.
- Nacquart.** — Deux observations relatives à l'expulsion du tænia par la racine de grenadier. *J. gén. de méd., chir. et pharm.*, LXXXVIII, 329; 1824.
- Nevermann.** — Ueber die Granatwurzelnrinde als ein unfehlbares Mittel gegen den Bandwurm. *Ann. f. d. ges. Heilk.*, IV, 508; 1839.
- Nicholson (E.).** — The therapeutic of pomegranate root. *Liverpool med. chir. J.* VI, 362; 1886.
- Petit (A.).** — Note sur le tannate de pelletière. *Journ. de Thér.*, VI, 561; 1879. *Bull. et Mém. Soc. de Thér.*, VI, 235; 1880.
- Petrescu (Z.).** — Unnou tænifug, tanatul de peletierina (Peletierina este principiul activ al puniceii granata). *J. Soc. sc. méd. d. Bucaresci*, II, 371; 1880. *Progresul med. norman. Bucar.* II, 74; 1880.
- Piccinini (A.).** — Etudes sur la constitution des alcaloïdes du grenadier. *Gazetta chimica ital.*, XXIX, f. I, 408; 1899. XXIX, f. 2, 104; 1899 et XXXII, f. I, 260, 879; 1902.
- Sur un alcaloïde liquide contenu dans l'écorce de racine de grenadier. *Atti r. Accad. dei Lincei Roma*. VIII, f. 2, 176; 1899.
- Plinius.** — *Historia naturalis*. Liber., XXIII, caput, 6.
- Ranson (H.).** — *System of Medicine*.
- Riedel.** — *Medizinische Zentralzeitung*, LXII, 1851.
- Rigaud.** — Deux cas de paralysie passagère consécutive à l'absorption de la pelletière (Hôpital de Ti-Cau, au Tonkin). *Arch. de med. nav.* Paris, LVIII, 312; 1892.
- De Rochemure (F.).** — Etude de physiologie et de thérapeutique sur, les sels de pelletière. *Paris*, 1879.
- Roget.** — *Medico-chirurgical Transactions of London*, XI, 1821.
- Roland.** — De l'action tænifuge de l'écorce fraîche de tiges de grenadier. *Rev. méd. de la Franche-Comté, Besançon*. I, 95; 1892.
- Rontet (C.-J.).** — Observations sur l'efficacité de l'écorce de la racine de grenadier contre le tænia. *Rev. méd. franç. et étrang.* Paris, IV, 363; 1829.

- Ronzel.** — Du traitement du ver solitaire par la fougère mâle, mise en parallèle avec l'écorce de la racine du grenadier sauvage. *Rev. méd. franç. et étrang.*, Paris, IV, 55; 1840.
- Rothenburg.** — Ueber die Anwendung der Granatwurzelnrinde gegen Bandwurm. *J. d. prakt. Heilk.* LXXXVI, 47; 1838.
- Saito (Y.).** — Die Wirkung von Contractursubstanzen auf die glatten Muskeln des Blutegels. (Chloroform, Natronlauge, Salzsäure, Pelletierine, usw.). *Pflüger's Arch.*, CXVIII, 191; 1923.
- Sandis (E.-B.).** — A cas of poisonig from pelletierine. *Univ. med. Mag. Philadelphia*. I, 639; 1888-89.
- Schmidt Müller (K.).** — Einige Bemerkungen über den Gebrauch des Cortex radices et trunci punice granatorum gegen den Bandwurm. *Hannov. Ann. f. d. ges. Heilk.* VII, 594; 1847.
- Von Schröder (W.).** — Ueber das Pelletierin. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* XVIII, 381; 1884.
- Senator.** — *Berliner klin. Woch.*, I; 1885.
- Serapion.** — De temporamentis simplicibus, caput 129.
- Sigmund (J.).** — Cortex radices publicæ granati gegen Tænia lata. *Oesterr. med. Woch.* I, 271; 1841.
- Smythe (G.-C.).** — The treatment de tapeworm; pelletierin. *Med. Record.* XXVI, 81; 1884.
- Souza de Velho (J.).** — Observations sur l'usage de la racine de grenadier dans le traitement du tænia. *Nouv. bibl. méd.*, VI, 341; 1824.
- Stebbins (G.-S.).** — Pelletierinum-tannicum as a remedy for tænia. *Boston med. and sc. J.* CIV, 53; 1881.
- Støder (W.).** — Alcaloid-pepalingen van-granaathast en van daaruit bereide extracten. *Nederl. Tydschr. v. Geneesk. Amsterdam.* XXIII, 381; 1887.
- Tanret (Ch.).** — Sur la pelletièreine, alcaloïde de l'écorce de grenadier. *C. R. Acad. Sc.* LXXXVI, 1270; 1878 et LXXXVII, 358; 1878. *Bull. gén. de Thér.*, XCIV, 455; 1878.
- Sur les alcalis du grenadier. *C. R. Acad. Sc.* LXXXVIII, 716; 1879 et XC, 695; 1880. *Bull. gén. de Thér.*, XCVI, 409; 1879 et XCVIII, 316; 1880.
- Le tannate de pelletièreine. *J. de Thér.*, VI, 659; 1879.
- La pelletièreine et la IX^e édition de la pharmacopée des Etats-Unis. *J. de Pharm. et de Chimie.* XV, 158; 1917.
- Tanret (G.).** — Sur la pelletièreine et la méthyl-pelletièreine. *C. R. Acad. Sc.* CLXX, 1118; 1920.
- Les alcaloïdes du grenadier. *Bull. des Sc. pharm.*, XXVII, 486; 1920.
- Sur quelques bases du type de la tropacocaïne dérivées de la pseudo-pelletièreine. *C. R. Acad. Sc.*, CLXXVI, 1659; 1923.
- Tarneau (J.-L.).** — Du tænia en Algérie. *Gaz. méd. de l'Algérie*, V, 1860.
- Thiebierge (G.).** — Administration de l'écorce sèche de racine de grenadier du Portugal : expulsion de six vers de l'espèce tænia solium. *J. de chim. méd.* VII, 488; 1851.
- Thierfelder.** — Ueber die Wirksamkeit der Granatwurzelnrinde gegen den Bandwurm. *Suum. d. Newest. u. Wissens. a. d. ges. med.*, XVI, 150; 1841.
- Thomson (B.-H.).** — Aanwending van het extractum corticis radices granatorum recens by tænia. *Geneesk. Tydschr. v. de Zeemagt. Gravenh.* VII, 254; 1869.
- Thrasher (A.-B.).** — Pelletierin in tapeworm. *Cincin. Lancet and clinic.*, X, 337; 1883.

- Tiffeneau (M.).** — Congrès pour l'avancement des sciences. Strasbourg, juillet 1920.
- Tiffeneau (M.) et Boyer (P.).** — Sur l'action physiologique de la pelletierine. Analogie de ses effets avec ceux produits par la nicotine. *C. R. Soc. biol.*, LXXXVI, 763; 1922.
- Trallianus.** — Epistula de lumbricis et liber VIII, caput 3.
- Vaillant.** — *J. de Thér.*, 204; 1879.
- Valenta.** — Memorabilien XII, N° 8; 1868.
- Valentin.** — *Deut. Klinik*, mai 1869.
- Vogl (A.).** — Pharmakognotische Studien über die Granatbaumrinde. *Wochenbl. d. k. k. Gesellsch. d. Aerzte in Wien*, XXII, 405, 413; 1866.
- Wackenroder (H.-G.-F.).** — De anthelminticis regni vegetabilis respectu imprimis habito cum ad plantas a quibus ea desumenda tum ad partes constituentes nominatim eas quibus earum vires adscribendæ sunt. Göttingæ, 1826.
- Weissins (J.-C.).** — Diss. de malo punico. *Alstorfi* 1712.
- Werner (L.-F.).** — Analogues de l'atropine et de l'homatropine. *J. Amer. chem. Soc.*, XI, 669; 1918.
- Wilfert (H.).** — The efficacy of pelletierin in the treatment of tapeworm with the report of 7 cases. *Cincinnati. Lancet. and clinic.*, XIII, 746; 1884.
- Willstaetter (R.) et Verauguth (H.).** — Ueber Cyclooctene. *Ber. d. deut. chem. Gesellsch.* XXXVIII, 1975, 1984; 1905.
- Willstaetter (R.) et Waser (E.).** — Zur Kenntniss der Cyclooctanreihe. *Ber. d. deut. chem. Gesellsch.* XLIII, 1176; 1910 et XLIV, 3423; 1911.
- Wintrebert (L.).** — Traitement du tænia par le tannate de pelletierine. *J. des sc. méd. de Lille*, II, 411, 488; 1880.
- Witt (H.).** — Pelletierin tannat gegen Bandwürmer. *St-Petersb. med. Woch.* VII, 29; 1882.
- Wolff (H.).** — Erfahrungen über die Wirkung der Wurzelrinde des Granatbaum gegen den Bandwurm. *J. de pract. Heilk.* LXI, 111; 1825.
- Wolfertson (W.-Z.).** — Werkzaamheid van den cortex radices granatorum inzonderheit tegen tænia solium. *Boerhaave Tydschr. Amst.* II, 572; 1843.
- Yvon.** — Du meilleur procédé pour préparer la décoction de racine de grenadier. *Tribune médicale et Répertoire de pharmacie*, 1875.
- Sur les préparations d'écorce de grenadier. *Bull. gén. de Thér.*, XCV, 30; 1878.

II. — CIGUË ET CICUTINE

- Abogado (E.-L.).** — Cicutina. *Cron. med. mexicana. Mexico*, III, 84; 1899-1900..
- Adam (G.).** — Ueber ein neues Alkaloid aus Conium maculatum, seine Konstitution und Versuche zu seiner Synthese. *Diss. Breslau*, 1891.
- Agasson.** — Observations sur les effets de l'extrait de ciguë. *J. de méd. chir. pharm.* XVIII, 127; 1763.
- Albahary (J.-M.) et Loeffler (K.).** — Etude physiologique de quelques alcaloïdes de la ciguë (Conium maculatum). *C. R. Acad. Sc.*, CXLVII, 996; 1908.

- Albeker (K.).** — Vergiftung mit der zweijährigen Wurzel des fleckigen Schierlings (*Conium maculatum*). *Pest. med. chir. Presse*, XXXIX, 718; 1903.
- *Coniumvergiftung*. *Ungar. med. Presse*, VIII, 293; 1903.
- Albers.** — Wirkung des Theins auf das Herz und physiologische Wirkung des Coniin. *Deut. Klinik*, XXXIV, N° 51; 1852 et XXXV, N° 34; 1853.
- Andrew (J.).** — Observations upon a Treatise on the virtues of Hemlock in the cures of cancers written by Dr. Stoerk, Londres 1761.
- Andry (C.-L.-F.).** — An cancer ulceratus cicutam eludat ? *Thèse Paris* 1763.
- Van Ankum (A.-H.).** — Recherches chimiques sur l'huile essentielle et le principe toxique de la racine de *Cicuta virosa*. *Arch. néerl. d. Sc. exactes*, La Haye, III, 392; 1868.
- Archarow (J.).** — Ueber die physiologischen Wirkungen des chlorwasserstoffsäuren und bromwasserstoffsäuren Coniin auf den tierischen Organismus. *Centralblatt f. d. med. Wissensch.*, XXIV, 369; 1886. *Arch. slaves de Biol.*, III, 253; 1887.
- Armstrong (M.-M.).** — A cas of poisoning from conium maculatum. *Trans med. Soc. N.-Jersey*, CXIV, 249; 1880.
- Aubrelieque.** — Observations sur l'usage des pilules de ciguë dans une tumeur squirrheuse. *J. de med. chir. pharm.*, XV, 129; 1761.
- Autenrieth.** — *Gaz. de Salzbourg et Biblioth. med.*, XXIV, 279.
- Badgley (F.).** — For cases of poisoning by the *Cicuta virosa*. *Montreal med. Gaz.*, I, 73; 1844.
- Baker (C.).** — *Conium maculatum*. *Cincin. med. News*, VIII, 303; 1875.
- Barbieri (C.).** — Casi di avvelenamento prodotto dalla *Cicuta*. *Bull. d. Sc. med. di Bologna*, III, 191; 1837.
- Baudeloque.** — De l'emploi de la ciguë dans le traitement des affections scrofuleuses. *Bull. gén. de Thér.*, XIII, 165; 1837.
- Bauer.** — *Arch. der Pharmacie*, CCV, 214; 1874.
- Beigel (H.).** — Vergiftung durch die Wurzel von *Conium maculatum*. Heilung. *Wien. med. Woch.*, IX, 838; 1859.
- Bell (A.-N.).** — Hemlock poisoning; the case of F. W. Walcker. *Sanitarian N.-Y.*, III, 117; 1875. *Tr. Am. M. Ass.*, XXVI, 345; 1875.
- Benneritz.** — Vergiftung durch Wasserschiefel *Cicuta virosa*. *Med. Zeitg.*, V, 51; 1836.
- Bennett (J.-H.).** — Case of poisoning by hemlock (*Conium maculatum*). *Edimbur. med. et surg.-J.*, LXIV, 345; 1875.
- Berg (L.).** — Beitrag zur Kenntniss der Wirkung des Isopropylpiperidin. *Diss. Kiel*, 1893.
- Bernard (Cl.).** — Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses. *Paris*, 1857.
- Bianchi (A.).** — Singolare nevropatia in due ragazze probabilmente avvelenate dalla *cicuta*. *Gaz. med. ital. lomb.*, II, 197; 1857.
- Biberfeld (J.).** — Ergebnisse der experimentelen Toxikologie. Coniin. *Ergebnisse der Physiologie*, XVII, 48; 1919.
- Blanco (A.).** — De la *cicuta* y sus usos terapeuticos. *Siglo med. Madrid*, II, 92; 1855.
- Blyth.** — *Annales de chimie et de pharm.*, LXX, 73; 1835.
- Blyth (J.).** — On the composition of coniin and its products of decomposition. *Quart. J. chem. Soc. Lond.*, I, 345; 1849. *Liebigs. Annalen*, LXX, 73; 1849.

- Bochefontaine.** — Sur l'action physiologique du *Conium maculatum*. *C. R. Acad. Sc.*, XCI, 579; 1880.
- Bochefontaine et Mourrut.** — Sur le pouvoir toxique de l'extrait de semences de ciguë. *C. R. Acad. Sc.*, LXXXVII, 800; 1878.
- Bochefontaine et Tiryakian.** — Sur les propriétés physiologiques de la conine. *C. R. Acad. Sc.*, LXXXVI, 1344; 1878.
- Bœhm.** — *Diss. Breslau*, 1844.
- Ueber die Wirkungen der Barytsalze auf den Thierkörper nebst Bemerkungen über die Wirkung des Wasserschiefelings (*Cicuta virosa*) auf Frösche. *Arch. f. exper. Path. u. Pharm.*, III, 216; 1874-1875.
- Ueber den giftigen Bestandtheil des Wasserschiefelings (*Cicuta virosa*) und seine Wirkungen; ein Beitrag zur Kenntniss der Krampfgifte. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, V, 279; 1876.
- Coniin. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, XV, 432; 1881.
- Bonastre.** — Recherches sur la ciguë des anciens. *Bull. Acad. méd. Paris*, I, 203; 1836.
- Boutron-Charlard (H.-O.).** — Recherches sur la conicine, principe actif de la ciguë. *J. de chim. méd. Paris*, II, 530; 1836.
- Boutron-Charlard (H.-O.) et Henry (O.).** — De la conicine. *Journal de pharmacie*, XXII, 277; 1836. *Ann. de chim. et de phys.*, LXI, 337.
- Bradley (E.)** — Improvement in bleaching extract of hemlock bark. *Pat. spec.*, n° 174110, 29 févr. 1876.
- Brandes.** — *Archives de Brandes*, XX, 1827.
- Von Braun (J.).** — Ueber die Trennung der Conium Alkaloid. *Ber. d. deut. chem. Gesellsch.* XXXVIII, 3108; 1905.
- Von Braun (J.) et Schmitz (E.).** — Umwandlung des Coniins in Dichlor-octan und Dibrom-octan. *Ber. d. deut. chem. Gesellsch.*, XXXIX, 4365; 1906.
- Breternitz.** — Zur Symptomatologie der Wasserschiefelingsvergiftung. *Berl. Klin. Woch.*, XXII, 540; 1885.
- Brissemoret (A.) et Joanin (A.)** — Contribution à l'étude de l'action physiologique des bases organiques. *C. R. Acad. Sc.*, CLI, 1151; 1910.
- Brown (D.-D.) et Davidson (A.-D.)** — Experiments with Conia. *Med. Times and Gaz. Lond.*, II, 32; 1870.
- Brzescy (J.-S.).** — De cicutæ agendi modo in corpus humanum ejusque inde deducta virtute medica. In *Weiz. Vollständ. Ausz. Leipzig u. Budissin*, III, 417; 1771.
- Buissonat.** — Observations sur les bons effets des pilules d'extrait de ciguë et de l'emplâtre de ciguë administrés pour résoudre l'engorgement des glandes du sein. *J. de méd. chir. pharm.*, LXX, 449; 1787.
- Burgics (T.).** — Hemlock poisoning of hogs. *Allatorvosi lapok Budapesth*, XXXVI, 523; 1913.
- Burman (J.).** — On Conia and its uses in subcutaneous injection. *West Riding Lun. Asyl. Rep. Lond.*, II, 1; 1872.
- Burmeister (R.).** — Ueber die Wirkung des Coniin auf den Kreislauf. *Diss. Kiel*, 1891.
- Butter et Odier**, cités par Mérat et de Lenz.
- Cahours, Péliissart et Jolyet.** — Sur l'action physiologique de l'éthylconine et de l'iodure de diéthylconine comparée à celle de la conine. *Soc. Thé.*, 19 février 1869.
- Caillard.** — Empoisonnement par la ciguë vireuse et par l'émétique. Prompte guérison. *Clin. d. Hôp. Paris.*, IV, 33; 1829.

- Casaubon (A.-L.-E.).** — Etude physiologique de la conicine. *Thèse, Paris*, 1868.
- Cazenave.** — *Art. Ciguë du Dict. de Méd.*
- Chambard (S.).** — De la ciguë. *Progr. Méd.*, VI, 701; 1878.
- Chavanne (A.).** — Névropathie convulsive extraordinaire survenue à la suite de l'administration d'une faible dose de conicine. *Monit. des Hôp.*, Paris, II, 1059; 1854. *Gaz. méd. Lyon*, VI, 279; 1854.
- Cheinisse (L.).** — Le bromhydrate de cicutine. *Presse médicale*, XXIX, 1023; 1921.
- Chevallier (A.).** — Empoisonnement par la ciguë aquatique. *J. de chim. méd.*, II, 606; 1836.
- Chevallier (F.-F.).** — Diss. sur les ciguës indigènes considérées comme poisons et comme médicaments. *Paris*, 1821.
- Christison (R.).** — On the poisonous properties of hemlock and its alcaloid conia. *Transact. Roy. Soc. Edimb.*, XIII, 383; 1835-1836. *J. de Pharm.*, XXII, 413; 1836. *London M. Gaz.*, XVIII, 123, 169; 1836. *Liebigs. Ann.*, XVII, 348 et XIX, 58.
- Treatise in poisons. *London*, 776; 1836.
- Clarus.** — *Arzneimittellehre*, 618; 1860.
- Close.** — *Neues Jahrbuch f. Pharmazie*, XXIII, 39; 1865.
- Cogswell (C.).** — On the local action of poisons. Conia, *Lancet*, 488; 1852.
- On the active properties of hemlock. *Assoc. med. J. Lond.*, I, 559; 1853.
- Colignon (L.).** — Recherches sur la conine et ses sels. *Paris*, 1877.
- Collin (H.-J.).** — De mira cicutæ efficacia in difficillimis ac multis olim pro incurabilibus habitis morbis. *Ann. med. tert. Vindob.*, I, 105; 1764.
- Corry.** — Cas de tétanos traumatique traité avec succès au moyen de la ciguë. *Dublin Quartely Journ. of med. Sc.*, nov. 1860. *Bull. gén. de Thér.*, LX, 180; 1860.
- Coste.** — Observations sur l'usage de l'extrait de ciguë. *J. de méd. chir. pharm.*, XXIX, 420; 1768.
- Curtis (E.).** — Conium and its use in diseases of the eye. *Med. Rec. N. Y.*, X, 353,369; 1875.
- Cushny (A.-R.).** — On the action of piperidine and some of its compounds. *J. of exp. Med.*, I, 202; 1896.
- David (W.).** — Zur Kasuistik der Schierlingsvergiftung (Conium maculatum). *Zeitschr. f. Med.-Beamte*, XXVI, 757; 1913.
- Decôtes.** — Sur la guérison de deux cancers ulcérés par la ciguë. *J. de méd. chir. pharm.*, XVI, 35; 1762.
- Delieux de Savigny et Goble (T.).** — Ciguë. *Dict. encycl. d. sc. méd.*, Paris, XVII, 238; 1876.
- Demachy.** — Lettre sur l'extrait de ciguë. *J. de méd. chir. pharm.*, XIII, 265; 1760.
- Deschamps.** — Notice sur la conéine de M. Geiger. *J. de Pharmacie*, XXI, 77; 1835 et XXII, 234; 1836.
- Desmelleville.** — Observations sur les bons effets de la ciguë. *J. de méd. chir. pharm.*, XIV, 322; 1761.
- Devay (F.).** — De l'emploi du principe actif de la ciguë dans le traitement des maladies cancéreuses et des engorgements réfractaires. *Bull. gén. de Thér.*, XLII, 529; 1852.
- Devay (F.) et Guillermond (M.-A.).** — D'un nouveau mode de préparation et d'administration de la ciguë. *Gaz. méd. de Lyon*, IV, 34; 1852.
- Recherches nouvelles sur le principe actif de la ciguë (conicine) et de

- son mode d'application aux maladies cancéreuses et aux engorgements réfractaires. *Lyon*, 1852 et *Paris*, 1853.
- Nouvelles recherches sur le degré d'énergie des diverses préparations de ciguë et sur le dosage de la conicine, médicament nouveau appliqué au traitement des maladies cancéreuses et des engorgements scrofuleux. *Union méd.*, *Paris*, XI, 544; 1857.
- Dilling (W.-J.)**. — The isolation of the conium alkaloids from animal tissues, and the action of living cells and decomposing organs on these alkaloids. *Bio-chem. J. Liverp.*, IV, 286; 1909.
- Dix**. — Vergiftung durch *Cicuta virosa*. *San. Ber. d. Prov. Brandenburg*, 1837. *Berlin*, 120; 1840.
- Dorvault**. — Note sur la ciguë et la conicine. *Bull. gén. de Thér.*, XLII, 406; 1852.
- Douglas**. — Hemlock in scirrhus cases and ulcers. *Med. obs. Soc. Phys.*, *Lond.*, V, 113; 1776.
- Dresig**. — De *cicuta Atheniensium* pœna publica. *Diss. Lipsiæ*, 1734.
- Dubay (M.)**. — Családmérgezés *cicuta virosával*. *Gyógyászat, Budapesth*, XVIII, 65; 1878.
- Dujardin-Beaumetz**. — Sur les propriétés physiologiques et thérapeutiques des sels de cicutine et en particulier du bromhydrate de cicutine. *Bull. gén. de Thér.*, XCI, 1; 1876.
- La préparation et les usages du bromhydrate de cicutine. *Bull. et Mém. Soc. Thér.*, III, 64; 1877.
- Dupuis (T.-R.)**. — Three cases of poisoning by the root of the *Cicuta maculata* lancifolium, or hemlock. *Canada med. J. Montréal*, I, 416; 1865.
- Dupuy de la Porcherie**. — Observations qui peuvent servir à constater la vertu fondante de l'extrait de ciguë dans les écrouelles. *J. de méd. chir. pharm.*, XXII, 219; 1765.
- Earle (P.)**. — Experiments to determine the physiological effects of *Conium maculatum*. *Am. J. med. Sc. Philadelphie*, X, 61; 1845.
- Egdahl (A.)**. — A case of poisoning due to eating poison hemlock (*Cicuta maculata*) with a review of reported cases. *Arch. Int. Med.*, *Chicago*, VII, 348; 1911.
- Ehrhart (P.-J.)**. — De *Cicuta*. *Argentorati*, 1763.
- Engler (C.) et Bauer (F.-W.)**. — Die Reductions producte des α -Methylpyridylketons und die Nichtidentität des Aethylpiperidylalkins mit dem activen Pseudoconhydrin. *Ber. d. deut. chem. Gesellsch.*, XXVII, 1775; 1894.
- Ewing (C.-O.), Standford (E.-E.) et Clevenger (J.-T.)**. — *Conium maculatum* L. and *Aethusa cynapium* L. an adulterant. *J. Am. Pharm. Ass. Easton*, VIII, 385; 1919.
- Farr (E.-H.) et Wrigert (R.)**. — Note on the distribution of the alkaloids in *Conium maculatum*. *Pharm. J. Lond.*, XVIII, 185; 1904.
- Flechner (A.)**. — *Conium maculatum*. *Zeithschr. d. k. k. Gesellsch. d. Aerzte zu Wien*, I, 168; 1847.
- Fliess**. — Ueber die Wirkung des Piperidins und des Coniins. *Arch. für Anat. u. Physiol.*, LXXXII, 111; 1882. et LXXXIII, 190; 1883.
- Das Piperidin als Anaestheticum und die Beziehungen desselben zu seinem Homologen Coniin. *Diss.*, *Berlin*, 1883.
- Fodéré**. — Recherches toxicologiques, médicales et pharmaceutiques sur la grande ciguë (*Conium maculatum*), son analyse, et expériences avec le produit immédiat de cette plante. *J. compl. du dict. d. sc. méd.*, XLIV, 43; 1832.

- Folck (J.-W.). — Poisoning by *Cicuta maculata*. *Tr. South. Car. M. Ass., Charleston*, XXXII, 69; 1882.
- Fothergill (J.). — Observations on the use of hemlock. *Med. obs. Soc. Phys., Lond.*, III, 400; 1767.
- Fountain (H.). — On the effects of extract of *Conium maculatum*. *Am. J. med. Sc., Philad.*, XI, 123; 1846.
- Fraser. — *Transact. of Roy Soc. of Edinburgh*, XXV, 693; 1869.
- Funke (O.). — Zur Kenntniss der Wirkung des Urari und einiger anderer Gifte. *Schmidt's Jahrbücher*, CII, 15; 1859.
- Gasc (J.-C.). — Nouvelles observations sur les effets de la ciguë. *J. gén. de méd. chir. pharm.*, XXIII, 156; 1805. *Ann. Soc. méd. path. de Montpellier*, VII, 193; 1806.
- Geiger. — *Magazin f. Pharmacie*, XXXV, 72, 256; 1832.
- Gentile. — *J. f. prakt. Chem.*, XCIII, 374; 1864.
- Gerhardt (C.-R.). — *C. R. des travaux chimiques*, 373; 1849. *Traité de chimie organique*, IV, 1; 1856.
- Giesecke. — *Arch. der Pharmacie*, XX, 97; 1826.
- Gioffredi (C.). — Sulla pretesa azione curarica della coniina. *Giorn. d. Ass. napol. di med. e nat., Napoli*, III, 321; 1892-1893. *Schmidt's Jahrbücher*, CCXLI, 21; 1894.
- Granger (J.-D.). — Spaltung des synthetischen β -Propylpiperidins in seine aktiven Komponenten. *Ber. d. deut. chem. Gesellsch.*, XXX, 1060; 1897.
- Grünzweig. — *Liebigs Annalen*, CLXII, 217; 1872.
- Guareschi (I.). — Nouvel isomère de la conine et autres bases. Pipéridine. *Atti della r. Acad. d. sc. d. Torino*, XLIII, mai 1908.
- Gubler. — L'action anesthésique locale de la conicine. *Bull. et Mém. Soc. Thér.*, II, 5; 1876.
— Action de la ciguë et de quelques autres plantes toxiques. *J. de Thér.*, 435; 1876 et 516; 1878.
- Guersent. — Ciguë. *Dict. d. sc. méd., Paris*, V, 201; 1813.
- Guillebeau (A.). et Luchsinger (B.). — Fortgesetzte Studien zu einer allgemeinen Physiologie der irritablen Substanzen, Coniin. *Pfügers Arch. ges. Physiol.*, XXVIII, 48 et 61; 1882.
- Gunn (A.). — Cattle poisoned by hemlock. *Vet. J. and Ann. Comp. Path., Lond.* XIII, 233; 1881.
- Günther (A.). — Synthese des D- und 1- β -Aethylpiperidins. *Ber. d. deut. chem. Gesellsch.*, XXXI, 2141; 1898.
- Guttmann (P.). — Untersuchungen über die Wirkung des Coniin auf das Nervensystem. *Berl. klin. Woch.*, III, 45, 55, 71, 81; 1866.
- Haaf (J.-F.). — Observations sur un empoisonnement par la ciguë. *J. de méd. chir. pharm.*, XXIX, 107; 1814.
- Hadenfelt. — Beitrag zur Kenntniss der Wirkung des Coniin. *Diss. Kiel*, 1886.
- De Hæn (A.). — Epistola de cicuta. *Viennae*, 1765.
— Epistola de cicuta. *Neapoli*, 1778.
— Ad sibi communicatas observationes Wratislaviensis de cicuta responsio. *Neapoli*, 1779.
- Hardy (E.). — Sur la synthèse de la conicine. *Bull. gén. de Thér.*, LXXXI, 356; 1871.
- Harley (J.). — Gulstonian lectures on the physiological actions and therapeutical uses of Conium, Belladonna and Hyoscyamus, alone and in combination with opium. *Brit. med. J.*, I, 293, 319; 1868.

- Preparations of Conium; their characters and relative medicinal value. *Practitioner*, V, 332; 1870.
- Cases of disordered muscular movement illustrating the uses of hemlock. *Med. chir. Tr. Lond.*, LVII, 119; 1874.
- Harnack (E.) et Meyer (H.).** — Ueber die Ursache der Athemlähmung bei Jaborandi-alkaloide nebst Bemerkungen über die Gruppe des Nikotins. III, Coniin. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, XII, 393; 1880.
- Hartmann (O.-E.).** — Dissertat. quæ in seignem Cicutæ Strokianæ efficaciam medicam comprobat. *Utrecht* 1772.
- Hasse (C.-E.).** — Ueber die Wirkungen des Coniins. *Deut. klinik.*, V, 436; 1853.
- Hayashi (H.) et Muto (K.)** — Ueber die Ursache der Athemlähmung bei der Coniin und Blausäure-vergiftung. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, XLVIII, 356; 1902.
- Hazeltine (R.).** — Fatal effects of a poisonous root. *N. Engl. J. M. and S., Boston*, VII, 219; 1818.
- Heinsius.** — Vergiftung durch Cicutā virosa. *San. Ber. d. Prov. Brandenburg*, 1839. *Berl.*, 133; 1843.
- Held (G.).** — Von der Cicutā aquatica und denen aus Geniessung derselben erfolgten jähren Todesfällen. *Samml. v. Nat. u. Med. Gesch.*, 1722. *Leipz. u. Budissin.*, XIX, 285; 1723.
- Fernere Observationes von der Schädlichkeit der Cicutæ minoris s. cicutariæ fatuæ Lobellii, oder Gleisses. *Samml. v. Nat. u. Med. Gesch.*, 1722. *Leipz. u. Budissin*, XX, 511; 1723.
- Hellwig (J.).** — Noxa comestæ cicutæ. *Obs. Phys. med. Aug. Vindel.*, 156; 1680.
- Henning.** — Zufällige Vergiftung durch die Wurzel des Wasserschieferlings (Cicut. acquat. s. virosa). *Mitth. a. d. Geb. d. Med.*, Altona, IV, 84; 1836.
- Henry (O.)** — Recherches sur la conicine. *J. de Pharm.*, II, deuxième série.
- Herzog (P.).** — Gerichtsärztliches Gutachten die Todesart des Reichart Roth zu Markstefte betr. *Deut. Zeitschr. f. d. Staatsarznk.* Erlang., XXVI, 92; 1868.
- Hess (E.) et Luchsinger (B.).** — Toxikologische Beiträge. *Pflügers Arch. ges. Physiol.*, XXXV, 174; 1884.
- Hildebrandt (H.).** — Zur Pharmakologie der Ammoniumbasen. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, LIII, 76; 1905.
- Hills (R.).** — Certain powers of the Conium maculatum. *Ohio M. and St. J. Colombus*, III, 117; 1850.
- Hirschberg (J.).** — Geschichtliche Bemerkungen zur Wirkung des Schieferlings auf das Auge. *Centralblatt f. prakt. Augenh.*, Leipz., XXXI, 293; 1907.
- Hoffman (C.-L.).** — Observations on the external and internal use of hemlock. *London*, 1763.
- Hoffmann (A.-W.).** — War das Vorhandensein von Schieferlingsgift in Leichentheilen des N. A. mit Sicherheit nachgewiesen worden. *Gutachten der k. Wissensch. Deputation f. das Med. Wesen. Vrijschr. f. g. u. off. Med.*, XIII, 1; 1870.
- Einwirkung der Wärme auf die Ammoniumbasen. *Ber. d. deut. chem. Gesell.*, XIV, 705; 1881.
- Høegyes (A.).** — Ueber die Wirkung einiger chemischer Stoffe auf die associirten Augenbewegungen. Coniin. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, XVI, 96; 1883.

- Hope (J.).** — Beitrag zur Kenntniss der Wirkung des Methylconiin. *Diss. Kiel*, 1893.
- Houssay (B.-A.) et Molinelli (E.-A.).** — Action de la nicotine, de la cytosine, de la lobéline, de la conicine, de la pipéridine et de diverses bases d'ammonium sur la sécrétion de l'adrénaline. *C. R. Soc. Biol.*, XCIII, 1124; 1925.
- Effect of nicotin, cytosin, lobelin, coniin, piperidin and quaternary ammonias on adrenal secretion. *Amer. J. Physiol.*, LXXVI, 551; 1926.
- Huber (J.-J.).** — De Cicuta. *Cassellis*, 1764.
- Labores suos hybernos commentariolo de cicuta indicit. In *Weiz, F. A. Neue Ausz. Leipz.*, V, 1; 1776.
- Hudemann (G.-H.).** — Observationes quædam ad cicutæ, mercurii sublimati et phosphori usum internum pertinentes. *Helmstadii*, 1763.
- Observationes quasdam ad cicutæ, etc. usum internum pertinentes proponit. In *Weiz, F. A. Vollständ. Ausz. Leipz. u. Budissin*, III, 427; 1771.
- Husemann.** — *Pflanzenstoffe*, 257.
- Hwass (T.).** — Den giftige bestandsdelen i cicuta virosa. *Upsala Läkereförh.*, XIII, 262; 1877-1878.
- Van Hyfte (P.-B.).** — *De cicuta virosa. Lugd. Bat.*, 1846.
- Iglesias.** — Cicuta y su alkaloides. *Siglo med.*, Madrid, XXI, 45, 58; 1874.
- Ihmsen (T.).** — Disquisitiones physiologotoxicologicæ de conino, tam puro quam aliis corporibus juncto. *Petropoli*, 1857.
- Imbert-Gourbeyre.** — De la mort de Socrate par la ciguë ou recherches botaniques, philologiques, historiques, physiologiques et thérapeutiques sur cette plante. *Paris*, 1875.
- Jaffé (R.).** — Plötzliche Todesfalle nach Vergiftung mit Wasserschierling (Cicuta virosa). *Med. klin. Berl.*, XIII, 991; 1917.
- Jawandt.** — Ueber die vermeynte Giftigkeit der Pastinak und Petersilienwurzel. *J. d. prakt. Arznk. u. Wundarznk.*, Iena, V, 588; 1798.
- Jolyet (F.) et Cahours (A.).** — Sur l'action physiologique de l'éthylconine et de l'iodure de diéthylconium, comparée à celle de la conine. *C. R. Acad. Sc.*, LXVIII, 149; 1869. *Gaz. méd. de Paris*, 535; 1869 et 121; 1877.
- Judd.** — Experiments with the extract of conium. *Lancet*, II, 629; 1836-1837.
- Jungen (G.-S.).** — Von dem unschädlichen Genuss den Schirlingsaftes-Auserl. med. chir. *Abhandl. d. röm. kais. Akad. d. Naturf. Nürnberg.*, IV, 137; 1757.
- Kaltschmied (C.-F.).** — — De cicuta, *Jenæ*, 1768.
- Kelp.** — Vergiftung durch Cicuta virosa. *Vrtljschr. f. gerichtl. Med. Berl.*, XXX, 380; 1879.
- Kékulé et Planta.** — *Compte rendu médical de chimie*, LXXXIX, 130; 1852. *Annales de chimie et physique*, XLI, 182.
- Kennedy (H.).** — On the use of hemlock. *Irish. Hosp. Gaz. Dubl.*, I, 45; 1873.
- Therapeutical uses of conium. *Irish. Hosp. Gaz. Dubl.*, I, 384; 1873.
- Further observations on the use of hemlock. *Dublin J. M. Sc.*, LVII, 67; 1874.
- Kissel.** — Die therapeutische Wirkung des Conium maculatum. *Zeitschr. f. Wissensch. Ther. Eilenb.*, III, 394; 1856-1857.
- Kœlliker.** — Physiologische Untersuchungen über die Wirkung einiger Gifte. *Virschows. Arch.*, X, 1 et 235; 1856.
- Kunkel.** — Intoxikationen, 660.
- Kutseff (A.-A.).** — Empoisonnement d'un enfant de quatre ans par les feuil-

- les de ciguë. *Protok. Zasad. Kavkazsk. med. Obsh., Tiflis*, XLII, 286; 1905.
- Laboulbène (A.)**. — Sur l'emploi de la ciguë dans les engorgements chroniques monoarticulaires chez les scrofuleux. *Bull. gén. Thér.*, LXIII, 289; 1862.
- Ladenburg (A.)**. — *Tageblatt der Naturforscherversammlung in Berlin*, 126;
- Langdon (F.-W.)**. — Toxic effects of *Conium maculatum*. *Cincin. m. and dent. J.*, I, 138; 1885-1886.
- Ueber das Isoconiin und die Synthese des Coniins. *Ber. deut. chem. Gesellschaft.*, XXXIX, 2486; 1906.
- Landutte**. — Observations sur l'efficacité de la ciguë. *J. de méd. chir. pharm. méd. chir. pharm.*, XV, 223; 1761.
- Langeon (F.-W.)**. — Toxic effects of *conium maculatum*. *Cincin. m. and dent. J.*, 138; 1885-1886.
- Lange (J.-H.)**. — *Dubia cicutæ vexata*. *Resp. Jo. G. Müller, Helmstädt*, 1764.
- Larrieu**. — Observations sur efficacité de la ciguë. *J. de méd. chir. pharm.*, IV, 267; 1802.
- Larroulture**. — Sur un cancer au nez compliqué avec des tubercules squirrhueux et suppurés dans la substance des poumons, guéri par l'extrait de ciguë, préparé suivant la méthode de M. Storck. *J. de méd. chir. pharm.*, XX, 502; 1764.
- Lautenbach**. — *Philadelphia Med. Times*, 449; 9 juillet 1875.
- Leber**. — Traité de l'utilité de la ciguë en chirurgie. *Vienne*, 1762.
- Le Conte de Préval**. — Observations sur l'effet des pilules de ciguë dans une maladie de la peau, à la suite d'une petite vérole. *J. de méd. chir. pharm.*, XXXVIII, 139; 1772.
- Lellmann (E.) et Müller (W.-O.)**. — Ueber γ -Conicein, Conyrin und inactives Coniin. *Ber. d. deut. chem. Gesellschaft.*, XXIII, 680; 1890.
- Lemaitre (G.)**. — Du mode d'action des alcaloïdes. *Thèse, Paris*, 1865.
- Lémery**. — *Pharmacopée universelle*. 1697.
- Lemoine**. — Observations sur les effets du suc de la ciguë, administré intérieurement dans une tumeur du sein et une maladie scrofuleuse. *J. de méd. chir. pharm.*, XXXVII, 120.
- Lender**. — Tod durch den Genuss der Wurzel des Wasserschiefelings; Gutach-
- Leonides van Prag (J.)**. — Toxikologisch pharmakodynamische Studien; ten. *Vrtljschr. f. Gerichtl. u. öff. med.*, III, 126; 1865.
- Coniin. *Nederl. Lancet Gravenhage*, IV, 645; 1854-1855.
- Lespine (V.)**. — Observation sur une espèce de teigne (*Tinea favosa*), remarquable par un écoulement périodique, guérie par l'usage de la ciguë. *J. de méd. chir. pharm.*, XXXVIII, 437; 1810.
- Liebig**. — *Geigers Magazine f. Pharmazie*, XXXVI, 159; 1832.
- Lipowitz**. — Relation d'un cas d'empoisonnement par la conine (suicide). *Annales de chimie et de physique de Poggendorff.*, 1859.
- Little (S.-J.)**. — Poisoning by the water parsuip. *Clinic. Cincin.*, VII, 49; 1874.
- Locher**. — Observations praticæ circa *cicutæ usum*. *Vienne*, 1768.
- Lœffler (K.) et Kain (H.)**. — Synthese des inaktiven d-Coniceins. *Ber. d. deut. chem. Gesellschaft.*, XLII, 94; 1909.
- Lœffler (K.)**. — Ueber die Konstitution des Pseudoconhydrins. *Ber. d. deut. chem. Gesellschaft.*, XLII, 116; 1909.
- Mackendrick et Dewar**. — Physiologische Wirkung der Chinolin-und Pyridinbasen. *Ber. d. deut. chem. Gesellschaft.*, VII, 1458; 1874.

- Maly (J.).** — Ueber die Vergiftungen mit vegetabilischen Mitteln überhaupt und mit dem Wasserschierling. *Cicuta virosa*, insbesondere, nebst Andeutung einiger Antidote. *Oester. med. Woch.*, 1065, 1097; 1844.
- Mantucci.** — *Schmidt's Jahrbuch.*, XLIX, 11.
- Marie (P.), Bouttier (H.) et Pierre (J.-R.).** — L'action du bromhydrate de cicutine sur les paraplégies en flexion et sur l'automatisme médullaire. *Revue neurol.*, XXVIII, 841; 1921.
- Marie (P.) et Bouttier (H.).** — Traitement des myoclonies et spécialement des myoclonies consécutives à l'encéphalite léthargique par le bromhydrate de cicutine. *Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 11 février 1921.
- Marteau.** — Sur les bons effets de la ciguë dans les maladies scrofuleuses. *J. de méd. chir. pharm.*, XIV, 121; 1761.
- Martens (H.).** — Beitrag zur Kenntniss der Wirkung des Coniins. *Diss. Kiel.* 1893.
- Martin-Damourette et Pelvet.** — Etude de physiologie expérimentale et thérapeutique sur la ciguë et son alcaloïde. *Bull. gén. de Thér.*, LXXIX, 14, 60, 104, 145, 340, 390, 481; 1870. *Gaz. méd. de Paris*, XXV, 113, 136, 176, 207, 250, 281, 301, 329, 357, 380, 409, 433, 457, 471, 486; *Bull. et Mém. Soc. Thér.*, III, 1; 1871.
- Martin-Lauzer.** — Histoire naturelle pharmaceutique et médicale de la grande ciguë. *J. d. conn. méd. chir.*, XX, 561; 1852.
— Maladies dans lesquelles on emploie la grande ciguë. *Rev. de Thér. méd. chir.*, XXI, 5, 32, 59, 88; 1873.
- Martinez (Q.).** Dissert. sobre el uso de la cicuta. *Madrid* 1764.
- Marx (E.).** — Simple note pour servir à l'histoire thérapeutique de la ciguë. *Union méd. de la Gironde*, XI, 262; 1866.
- Masars de Cazeles.** — Observations sur les effets de la ciguë. *J. de méd. chir. pharm.*, XXXIV, 255; 1770.
- Matchett (W.-H.).** — Cases of poisoning by American Cicuta. *Cincin. Lancet and Obst.*, XIII, 462; 1870.
- Maynard (W.).** — Improvement in apparatus for the manufacture of extracts from hemlock and other barks (Part. spéc.). N° 118956, sept. 1871.
- Mérat et de Lenz.** — Cicuta et Conium. *Dict. univ. de méd. et de thér.*
- Mertzdorff.** — Vergiftungen durch Cicuta virosa. *Arch. f. med. Erfahr.*, II, 44; 1823.
— Cas d'empoisonnement par la ciguë et par l'acide hydrocyanique. *J. comp. du Dict. d. sc. méd.*, XVII, 361; 1823.
- Meyer.** — Galläpfelabkochung als Gegengift der Cicuta virosa. *Med. Ztg.*, XI, 178; 1842.
- Meyer (H.).** — Ueber einige pharmakologischen Reactionen der Vogel und Reptilien. VII, Coniin. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, XXXII, 105; 1893.
- Michael et Grundelach.** — *Amer. chem. J.*, II, 171; 1880.
- Mischkovicsew (M.-N.).** — De conio maculato. *Budae*, 1834.
- Mitscherlich et Casper.** — Behauptete Vergiftung durch Coniin; Aufklärung des Falles. *Vrljschr. f. gericht. u. öf. Med.* XVI, 193; 1859.
- Modestino del Gaizo.** — Sur l'histoire d'un remède; un livre « De cicuta » publié à Naples en 1867. *Janus, Amst.* III, 320; 1898.
- Monnier.** — Questio med. an cancer ulceratus cicutam eludat. *Paris* 1763.
- Moore (B.) et Row (R.).** — A comparison of the physiological actions and chemical constitution of piperidine, coniine and nicotine. *J. of Physiol.* XXII, 273; 1897-98.

- Moquette (J.-S.-T.).** — De conio maculato. *Lugd. Bat.* 1845.
- Mossberg (V.).** — Förgiftning med. sprängrot (*Cicuta virosa*). *Eira Stockolm* XIII, 435; 1889.
- Mosher (J.-S.).** — *Cicuta maculata*. *Tr. M. Soc. County Albany*, II, 253; 1872.
- Mourrut (H.).** — Sur le bromhydrate de cicutine cristalline. *Bull. gén. de Thér.* XC, 446; 1876.
- Ciguë, cicutine et bromhydrate de cicutine. *J. de Thér.*, III, 525, 529, 823; 1876.
- Note sur la ciguë et son alcaloïde comparés au bromhydrate de conine; action de ces substances sur l'homme. *C. R. Soc. biol.*, XXX, 44; 1878. *Gaz. méd. de Paris*, VII, 11, 118, 131; 1878.
- Müller (J.-G.).** — *Dubia cicutæ vexata*. In *Weiz F. A. Vollstand Ausz. Leipz. u. Budissin* III, 431; 1771.
- Müller (K.).** — Beitrag zur Kenntniss der Wirkung des Methylconiinchlormethylat. *Diss. Kiel.* 1893.
- Murawjew (A.-O.).** — Einige praktische Bemerkungen über den Gebrauch des Coniins. *Med. Ztg. Russlands St. Peters.* XI, 129, 225; 1854.
- Nardelli (F.).** — La cicuta e i suoi alcaloidi in terapia. *Riv. internaz. di clin. e terap. Napoli*, V, 29; 1910.
- Nega (J.).** — Das Coniin als Arzneimittel. *Ztschr. f. klin. Med.*, I, 9; 1850.
- Neligan (J.-M.).** — Employment of conium in painful diseases. *Dublin J. M. Sc.*, XXVI, 229; 1844-45.
- Nunneley.** — *Edimb. med. J.*, octob. 1849.
- Olderogge (V.).** — O bromistom Koniine. *St. Petersburg*, 1884 .
- Ollivier et Bergeron.** — Ciguë. *Nouv. dict. méd. et chir. prat.*, VII, 615.
- Orfila (M.).** — Sur la conicine et la nicotine. *Bull. Acad. méd.*, XVI, 945; 1850-51.
- *Toxicologie*, 434.
- *Annales d'hyg. et de méd. légale*, XLVI, 224; 1851.
- Oria y Cruz (M.).** — Envenenamiento por la cicuta. *Anfiteatro anat. Madrid*, VI, 103; 1878.
- Ortega (C.-G.).** De *Cicuta commentarius*. *Madrid* 1761.
- Ortigosa.** — *Ann. de chimie et de pharmacie*, LXII, 313; 1834. *Liebigs Annalen*, XLII, 313; 1842.
- Panthel.** — Vergiftung durch Wasserschierling (*Cicuta virosa*). *Memorialien Heilbr.*, XI, 58; 1866.
- Parendeau.** — Observation qui constate les heureux effets de l'extrait de ciguë dans une maladie de la nature des dartres lépreuses et d'ulcères cancéreux. *J. de méd. mil. Paris*, XV, 265; 1788.
- Parisel (L.).** — La ciguë officinale. La vérité sur l'extrait de Storck, quel était le poison de Socrate ? *France méd. Paris*, XV, 124; 1868.
- Parola.** — Bons effets de la poudre de semence de ciguë dans les maladies du cœur. *Bull. gén. de Thér.*, XLIV, 84; 1853 et *Gaz. med. Sarda*, janvier 1853.
- Passon (M.).** — Ueber Alkirungen secundärer und primären Basen mitalkylschwefelsaurem Kalium. *Ber. d. deut. chem. Gesellsch.* XXIV, 1670; 1891.
- Pelet.** — Lettre sur les bons effets de la ciguë. *J. de méd. chir. pharm.*, XV, 519; 1761.
- Pelissard (L.).** — Contribution à l'étude des effets physiologiques de la

- conine, de l'éthylconine, de l'iodure de diéthylconinum et de quelques autres poisons sur les fonctions motrices des nerfs. *Paris*, 1869.
- Sur l'action physiologique de l'éthylconine et de l'iodure de diéthylconium comparée à celle de la conine. *Bull. et mém. Soc. Thér.*, II, 80; 1871.
- Pélissard et Jolyet.** — Expériences sur la cicutine. *C. R. Soc. Biol.*, V, 140; 1869.
- Pepper (A.-J.).** — Poisoning by extract of conium. *Med. Leg. J. N. Y.*, III, 179; 1885-86.
- Peschier.** — *Tromsdorffs neues J. V.*
- Petit.** — Conicine. *Bull. Soc. chim. Paris*, XXVII, 337; 1877.
- Planta et Kékulé.** — *Liebigs Annalen*, LXXXIX, 129; 1854.
- Platon.** — Le Phédon.
- Plinius.** — *Hist. nat.*, Liber XXV, caput 95.
- Pœhlmann.** — Physiologische, toxikologische Untersuchungen über das Coniin. *Diss. Erlangen*, 1838.
- Pohl (J.).** — Zur Kenntniss der Giftigen Bestandtheils der Oenanthe crocata und der Cicuta virosa. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, XXXIV, 259; 1894.
- Porte.** — Sur les bons effets de la ciguë dans les tumeurs cancéreuses. *J. de méd. chir. pharm.* XVII, 346; 1762.
- Postik (E.).** — Données sur la toxicologie de la ciguë vireuse et étiologie des inflammations toxiques de l'estomac et de l'intestin des animaux domestiques. *St. Petersburg*; 1883.
- Pouchet (G.).** — Leçons de Pharmacodynamie et de Matière médicale. 4^e série, 614; 1904.
- Power (F.-H.) et Tutin (F.).** — Recherches chimiques sur *Ætusa Cynapium* J, *Amer. chem. Soc.*, XXVII, 1461; 1905.
- Van Praag.** — *Nederlandsch. Lancet*, 672; 1855. *J. f. Pharmakodynamik*, I; 1856.
- Prévost (J.-L.).** — Note relative à l'action physiologique du bromhydrate de conine. *C. R. Acad. Sc.*, LXXXIX, 180; 1879.
- Prévost (J.-L.).** — Recherches relatives à l'action physiologique du bromhydrate de conine. *Gaz. hebdom. de méd.*, XVI, 489; 1879. *Arch. de physiol. norm. et path.*, VII, 40; 1880.
- Pribram (R.).** — Ein Fall von Vergiftung mit Wasserschierling. *Arch. f. Krim.-Anthrop. u. Kriminelist*, IV, 166; 1900.
- Puckner (W.-A.) et Warren (L.-E.).** — Pharmaceutical impossibilities-coniin or cicutin. *J. Am. M. Ass.*, LIV, 629; 1910.
- Quarin (J.).** — Hints on the use of hemlock. *Lond.*; 1761.
- Tentamen de cicuta, Vienne; 1761.
- Razoux (C.).** — Dissert. epist. de Cicuta. *Paris* 1780.
- Redfield (H.-H.).** — Cicutine the alkaloid of Conium. *Am. J. Clin. M. Chicago*, XVII, 52; 1910.
- Reeve (J.-C.).** — On a reliable preparation of Conium. *Am. pract. Louisville*, I, 346; 1870.
- Regel (A.).** — Beitrag zur Geschichte des Schierlings und Wasserschierlings. *Bull. Soc. imp. d. nat. de Moscou*, LII, I; 1877.
- Reichardt (E.).** — Nachweisung einer Vergiftung durch Conium. *Jenaische Ztsch. f. Med. u. Natur. W.*, II, 340; 1865.
- Reil.** — *Materia medica*, 130; 1857. *J. f. Pharmakodynamik*, I, 48; 1857.
- Reimann (B.-S.) et Wahrendorff.** — Von der tödtlichen Wirkung der

- genossenem Wurtzel der *Cicutæ aquaticæ*. *Misc. phys. med. math.*, 1727. Erfurt. 312; 1731.
- Reismann (J.-G.-H.). — De cicuta et an sit remedium cancri. *Duisburgi*, 1763.
- Reissner et Lehmann. — Ausmittlung einer Vergiftung durch Coniin. *Arch. der. Pharm.* CLVII, 257; 1861.
- Renard. — Sur un cancer occulte guéri par les pilules composées de ciguë. *J. de méd. chir. pharm.*, XXIII, 411; 1765.
- Reuling et Salzer. — Ueber die Wirkung des Coniins. *Deut. Klin.* N° 40; 1853.
- Riboulot (J.). — Recherches expérimentales sur le cicutisme. *Nancy*; 1879.
- Richard (A.). — Remarques critiques sur la ciguë vireuse et la ciguë maculée; suivies de la description et des caractères distinctifs de ces deux espèces que l'on a presque toujours confondues jusqu'ici. *N. J. de méd. chir. pharm.*, XI, 29; 1821.
- Richaud (A.). — Sur la posologie du bromhydrate de cicutine. *Bull. gén. de théér.*, XXXV, 712; 1921.
— Etude pharmacothérapique sur le bromhydrate de cicutine. *Arch. int'er. pharmacodynamie*, XXVI, 81; 1921.
- Rigaud (C.-A.). — Les ombellifères, la grande ciguë au point de vue botanique, toxicologique et pharmaceutique. *Montpellier*, 1883.
- Rice (P.). — *Cicuta virosa*. *J. Ophth. Otol. Laryngol.*, XVIII, 292; 1912.
- Rossi. — *Diss. Marburg*; 1844.
- Roussel (E.). — De la grande ciguë et de quelques-unes de ses préparations. *Paris* 1868.
- Rozière de la Chassagne. — Observations sur les effets de l'emplâtre de ciguë dans une tumeur squirreuse. *J. de méd. chir. pharm.*, XXVII, 249; 1767.
- Rumpelt. — Beleuchtung der in Hahnemann's reiner Arzneimittellehre aufgeführten Wirkungen des Schierlings. *Antihomöop. Arch. Hamb.*, III, 86; 1836.
- Ruschhaupt (F.) et (L.-F.). — Contribution to the nearer knowledge of the hemlock species. *Rep. Bd. Health. Wisconsin*, XVIII, 99; 1931.
- Rutty (J.). — Some observations concerning the various success of the cicuta in Ireland. *Med. Obs. Soc. Phys. Lond.*, III, 229; 1767.
- De Salazar (M.). — De la cicuta. *Rev. de sanid. mil. y gen. de cien. med.*, III, 530; 1866.
- Salomon. — De *Cicutæ agendi modo in corpus humanum*. *Halle* 1763.
- Sanchez (J.-A.). — Neue Farbenreaktionen des Nicotins und Coniin. *Spanna med.*, XXVIII, 61; 1926.
- Sanctis. — *Atti della r. Acad. dei Lincei*, III, 373; 1895.
- Schenkenbecher. — Das Absorptionsvermögen der Haut. Coniin. *Arch. f. Anat. u. Physiol.*, 148; 1904.
- Schetsnikovitch (S.). — Cicutine dans le corps humain, *St. Petersburg*; 1876.
- Schiff (H.). — Sur la synthèse de la conicine, alcaloïde de la grande ciguë (*conium maculatum*). *Bull. gén. de Théér.*, LXXXI, 356; 1871. *Ber. d. deut. chem. Gesellsch.* III, 946; 1871. v, 42; 1872. *Liebigs Annalen*, CLXVI, 88; 1873.
- Schlinder (N.). — *Observ. circa usum conii maculati*. *Ulm* 1791.
- Scholten (E.). — Beitrag zur Kenntniss der Wirkung des Homoconiin. *Diss. Kiel*; 1893.

- Scholtz (M.)** — Isomere Conium iodide. *Ber. d. deut. chem. Gesellsch.*, XXXVII, 3627; 1904. XXXVIII, 595; 1905.
- Schorm.** — *Zeitschr. f. angew. Chemie*, 266; 1894.
- Schotten (E.)** — Beitrag zur Kenntniss der Wirkung des Homoconiins. *Diss. Kiel*, 1893.
- Schotten-Baum.** — *Ber. d. deut. chem. Gesellsch.*, XVII, 2548; 1884.
- Von Schröder.** — Ueber die Wirkung einiger Gifte auf Askariden. *Arch. f. exp. Path. u. pharm.*, XIX, 294; 1885.
- Schroff (K.-D.)** — Einiges über Conium maculatum und über das aus demselben dargestellte Extract der neuen österr. Pharmakopoë. *Wochnbl. d. k. k. Gesellsch. d. Aerzte in Wien*, II, 17, 33, 49, 73, 102; 1856.
- Expériences sur les différentes préparations de ciguë (Conium maculatum). *Union méd.*, X, 462, 483; 1856.
- Ueber die reifen und unreifen Früchten von Conium maculatum bezüglich ihres Gehaltes an wirksamen Bestandtheilen. *Wchnbl. d. k. k. Gesellsch. d. Aerzte in Wien*, X, 1, 13, 26; 1875. *Arch. der Pharmazie*, XCIII, 112; 1870.
- Schulz (H.)** — Ueber den Parallelismus der Wirkungsart beim Coniin und Curare, sowie dessen klinische Bedeutung. *Ztschr. f. klin. Med.*, III, 10; 1881-82.
- Ein Fall von Coniin-Vergiftung. *Deut. med. Woch.*, XIII, 23, 495; 1887.
- Schultz (H.) et Peiper (E.)** — Zur Wirkung des Coniinumhydrobromatum. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, XX, 149; 1885-1886.
- Schulze.** — *Liebigs Annalen*, CIX, 177; 1859.
- Schumann.** — Vergiftung durch Cicuta virosa. *San. Ber. d. Prov. Brandenburg*; 1836. *Berl.*, 144; 1839.
- Schwencke (M.-W.)** — Verhandeling over de waare gedaante aart, en uytwerking, der Cicuta aquatica Gesneri, of groote-waterscherling: Een Gewas't welk hier te Lande in groote Menigte voorkoomt, en genuttigd van de doodelykste Gevolgen is. Ton algemeenen Nutte, inzonderheyd der geenen die ten Platten-Lande Woonen, met de Behulpmidelen daartegens, beschreevenmafegebeeld, en in't Licht gegeven. *Gravenhague*; 1756.
- Schwenkenbecher.** — Das Absorptionsvermögen der Haut. *Arch. f. Anat. u. Physiol.*, 121; 1904.
- Scudamore.** — *Lancet*. II.
- Semmler (F.-W.)** — Notiz über einige flüssige Alkaloide. Coniin. *Ber. d. deut. chem. Gesellsch.*, XXXVII, 2428; 1904.
- Shtschethnikovich (S.)** — Sur la persistance et l'analyse quantitative de la conine dans le corps des animaux intoxiqués par cet alcaloïde. *St. Petersb.*; 1876.
- Simon (J.)** — La grande ciguë et ses applications thérapeutiques. *Rev. de théér. méd. chir.*, XLVI, 261; 1879. *Progrès médical*; 1878.
- De la ciguë. *Confér. théér. et clin. sur les maladies des enfants*, 66; 1882. *Ar. clin. ital.*, XII, 265; 1882.
- Simon (M.)** — De l'emploi thérapeutique de la ciguë contre les indurations glandulaires. *Bull. gén. de Théér.*, XXVII, 341; 1884.
- Skinner (T.)** — On poisoning by Conium maculatum, with five cases. *Liverpool M. Chir. J.*, II, 221; 1858. *Arch. gén. de Méd.*; nov. 1858.
- Smith (W.-M.)** — An attempt to answer the question: Which part of the plant Conium maculatum is the best for medicinal use? *Tr. M. Soc. N. Y. Albany*, 377; 1867.
- On conium maculatum. *Tr. M. Soc. N. Y. Albany*, 215; 1869.

- Souville.** — Efficacité de la ciguë tant intérieurement qu'extérieurement dans le traitement des accidents vénériens graves. *J. de méd. chir. pharm.*, XLIX, 353; 1778.
- Spengler.** — Ueber die Wirkung des Coniins. *Med. Rep.* N° 202; 1849.
- Spillmann (T.).** — Beitrag zur Kenntniss der Giftwirkung des Wasserschiefelings (*Cicuta virosa*). *Zürich*; 1910.
- Steinhäuslin (J.-H.).** — Ueber die pharmakologischen Wirkungen und die therapeutische Anwendung des Coniinumhydrobromatum. *Bern*; 1887.
- Stockbridge (J.).** — Accounts of the effects produced by eating a poisonous plant, called *Cicuta maculata*. *N. Engl. J. M. and S.*, III, 334; 1814.
- Stöhr.** — *Arch. der Pharmazie*, CCXXIV, 689; 1886.
- Storck (A.).** — Libellus quo demonstratur cicutam non solum usu interno tutissime exhiberi, sed et esse simul remedium valde utile in multis morbis, qui hucusque curatu impossibiles dicebantur. *Vindobonæ*; 1760.
— Libellus secundus, etc. *Vindobonæ*; 1761.
— Supplementarium necessarium de cicuta, *Vindob.*; 1764.
- Stratton (M.-R.).** — Water hemlock poisoning. *Colorado Med. Denver.*, XVI, 104; 1919.
- Swiecki (H.).** — Action de la conine et de quelques préparations de seigle ergoté sur la contraction du vagin. *Gaz. Lekars.*, IV, 463; 1884.
- Takayama.** — Ueber die Farbenreaction und specroskopische Erscheinung eines giftigen Beistandtheiles von Wasserschiefeling Cicutoxin. *Mitt. d. med. Gesellsch., zu Tokyo*, XVII, 243; 1903.
- Tamba (G.).** — Beiträge zur Kenntniss über die periphere Wirkung des Coniins, Sparteins und Gelsemins. *Actæ Scholæ med. Univ. imp. Kioto*, IV, 85; 1921.
- Thæter.** — Ueber die Wirksamkeit der *Cicuta*. *Mag. f. d. ges. Heilk.*, XXVII, 492; 1828.
- Thomassen a Thuessink (E.-J.).** — Vergifting van vier Kinderen dar de Wortel der Waterscheerling (*Cicuta aquatica* of *virosa* Linnæi), medegedeeld door B. A. Mayer. *Geness. Mag. Leyden*, IV, 75; 1807.
- Tiryakian (H.).** — Etude expérimentale et clinique sur la conine et ses sels. *Paris*; 1878.
- Tonella.** — *Arch. de pharm. et théér.*, III, 324; 1897.
- Trojanowski (C.).** — Zur Wasserschiefelingwurzel-vergiftung. *Dorpat med. Ztsch.*, V, 181; 1874.
- Trousdale (G.-D.).** — Case of poisoning with *Cicuta maculata*. *Brit. Am. J. Montréal*, III, 37; 1862.
- Trumel (J.-A.-T.).** — Quels sont les caractères des diverses plantes connues sous le nom de ciguë ? Les comparer entre elles, et indiquer leurs propriétés médicales. *Paris*; 1838.
- Tsokanakis (G.-D.).** — De l'action thérapeutique du bromhydrate de Cicutine et du Curare dans les états spasmodiques. *Paris*, 1923.
- Tuloup (G.-P.).** — Etude historique de la grande ciguë et de son alcaloïde la conine. Du bromhydrate de conine, son emploi en thérapeutique. *Paris*; 1879.
- Valentin (G.).** — Bemerkungen über Coniin und Nicotin. *Ztschr. f. Biol.*, XIII, 358; 1877.
- Valentin (L.).** — Remarks on the efficacy of the extract of hemlock in the cure of tetters, and particularly in the cure of an inveterate disease of the bladder. *Med. Reposit. N. Y.*, VI, 377; 1803.

- Velten.** — Vergiftung durch *Cicuta virosa*. *Gen. Ber. d. k. rhein. Med. Coll.*, 1837. *Koblentz*, 183; 1839. *Wchnschr. f. d. ges. Heilk. Berl.*, 308; 1840.
- Verig (K).** — Action physiologique de la ciguë. *St.-Petersbourg*; 1865.
- Verigo.** — Ueber die physiologische Wirkung des Coniins. *Deut. Ztschr. f. d. Staatsarznk. Erlang.*, XXVIII, 213; 1870.
- Vitali (D.) et Stroppa (C.).** — Contributo allo studio chimico-tossicologico della conina. *Orosi, Firenze*, XXIII, 73; 1900.
- Vivenzi.** — De cicuta. *Commentarius, Naples*; 1751.
- Vives (L.).** — De la Cicuta; sus preparados farmaceuticos y virtudes terapeuticas. *Rev. d. cien. med. Bac. l.*, I, 53, 109; 1875. *Gac. de sanid. mil. Madrid*, I, 248, 263; 1875.
- Watson (W.).** — An account of the Cicuta, recommended by Dr. Storke. *Phil. Tr. London*, LII, 89; 1761.
- Wedelius (G.-W.).** — De l'helepenitide Hippocratis, II, 1, *Jenae*; 1715.
- Welch.** — Choke treated with succus conii. *Lancet*, 325; 1869.
- Wepfer (J.-J.).** — Historia cicutæ aquaticæ *Lugd.* 1733.
- Wertheim.** — *Sitzungsberichte der Akademie der Wissenschaften Wien*, 512; 1862. 491; 1863.
- West (E.).** — An undescribed timber decay of hemlock. *Mycologia, Lancaster*, XI, 262; 1919.
- Whaeler (L.).** — Conium maculatum. *Boston M. et S. J.*, LXXXII, 485; 1870.
- Wiksemski (A.).** — Beiträge zur Kenntniss der giftigen Wirkung des Wasserschierlings (*Cicuta virosa*). *Dorpat*, 1875.
- Wilisch (J.-G.).** — Insignem cicutæ Størkianæ efficacitatem medicam singulari quadam observatione comprobatur. *Traj. ad. Viadr.* 1772.
- Williams (S.-W.).** — On the use of conium maculatum in affections of the female breast, and in cancerous ulcerations. *Am. J. M. Sc. Phila.*, IX, 77; 1831.
- Wilson (H.).** — Cases of poisoning by the water of hemlock and laburnum. *Lancet*, II, 396; 1871.
- Wischnegradzky.** Ueber die Oxydation des synthetischen Collidins. *Ber. d. deut. chem. Gesellsch.*, XII, 2316; 1880.
- Wolffenstein.** — Ueber Coniin. *Ber. d. deut. chem. Gesellsch.*, XXVII, 2615; 1894.
- Wormley (T.-G.).** — On the chemical reactions of conine. *Ohio M. et S. J.*, XIV, 1; 1862.
- Wurtz.** — *Répertoire de chimie pure*, 199; 1862.
- Zalewski (P.).** — Untersuchungen über das Coniin in forensichemischer Beziehung. *Dorpat*, 1869.
- Zeviani (G.-N.).** — Heilung einer gefährlichen Krankheit mit dem Schierling. *Ital. med. chir. Biblioth. Leipzig*, II, 35; 1794.

III. — PIPÉRIDINE

- Van Ackeren.** — Weitere Beiträge zur Wirkung des Piperidins auf die roten Blutkörperchen. Diss. *Würzburg*; 1894.
- Biberfeld (J.).** — Ergebnisse der experimentellen Toxikologie. Piperidin. *Ergebnisse der Physiologie*, XVII; 1919.
- Buchheim (R.).** — Ueber die pharmakologische Gruppe des Piperidins. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, V, 455; 1876.
— Piperidin. *Virchow's. Archiv.*, LVI, 10.
- Cushny (A.-R.).** — On the action of piperidine and some of its compounds. *J. of exp. Med.*, I, 202; 1896.
- Diamand (B.).** — Ueber das β ethylpyridilketon und dessen Ueberführung in das β . Propylpiperidine (β Coniin). *Lemberg*; 1894.
- Ederer (S.).** — Die Wirkung des Piperidins auf die Calcium-deposition. *Bioch. Zeitschr.*, CLVIII, 193; 1925.
- Fliess.** — Ueber die Wirkung des Piperidins und des Coniins. *Arch. f. Physiol.*, LXXXII, 111; 1882. LXXXIII, 190; 1883.
— Das Piperidin als Anaestheticum und die Beziehungen desselben zu seinem Homologen Coniin. Diss. *Berlin*; 1888.
- Frey (E.).** — Die Ansteckung gesunder Zellen durch Kranken. *Deut. med. Woch.* XLIX, 535; 1923.
- Goldschmidt.** — Beiträge zur Kenntniss der physiologischen Wirkung des Piperins und seiner Componenten. Diss. *Würzburg*; 1884.
- Gürber (A.).** — Untersuchungen über die physiologischen Wirkungen der Lupetidine und verwandter Körper und deren Beziehungen zu ihrer chemischen Constitution. *Arch. f. Anat. u. Physiol.* 401; 1890.
- Harnack (E.) et Meyer (H.).** — Untersuchungen über die Wirkung des Jaborandi-Alkaloide nebst Bemerkungen über die Gruppe des Nicotins. IV. Pyridinbasen. *Arch. f. exp. Path.*, XII, 366; 1880.
- Hildebrandt (H.).** — Ueber einige Synthesen im Thierkörper; Piperinderivate. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, XLV, 278; 1900.
— Pharmakologische Studien über synthetische hergestellte Basen der Piperidinreihe. Diss. *Strassburg*; 1904.
- Heinz (R.).** — Pyridin und Piperidin, Chinolin und Dekahydrochinolin. *Virchow's Archiv.*, CXXII, 116; 1890.
- Hope (J.).** — Beitrag zur Kenntniss der Wirkung des Methylconiins. Diss. *Kiel*; 1893.
- Jacobj (C). Hayashi et Szubinski.** — Untersuchungen über die pharmakologische Wirkung des zyklischen Isoxime der hydroaromatischen Kohlenwasserstoffe unter vergleichender Berücksichtigung der entsprechenden zyklischen Ketone, Imine und Oximine. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, L, 199; 1903.
- John-Abel et von Fuerth (O.).** — Cités par Pick.
- Johnstone (W.).** — Pepper analysis and the occurrence of piperidine therein. *Analyst. London*, XIV, 41; 1889.

- Kraemer.** — Ueber eine neue Bildungsweise des Collidins. *Ber. d. deut. chem. Gesellsch.*, III, 262; 1870.
- Kronecker.** — Vergleichende Versuche über das toxicologische Verhalten des Piperidins und Coniins. *Ber. d. deut. chem. Gesellsch.*, XIV, 712; 1881.
- Léonard (C.-S.).** — Some compounds of Piperidine with Halides. *J. Amer. chem. Soc.*, XLIII, 2618; 1921.
- Mc Kendrick et Dewar.** — Physiologische Wirkung der Chinolein und Piperidinbasen. *Ber. d. deut. chem. Gesellsch.*, VII, 1458; 1874.
- Moore (B.).** — On the chromogen and on the active physiological substance of the suprarenal gland. *J. of Physiol.*, XXI, 382; 1897.
- Moore (B.) et Row (R.).** — A comparison of the physiological actions and chemical constitution of piperidine, coniin and nicotine. *J. of Physiol.*, XXII, 273; 1897-98.
- Neumann.** — *Diss. Dorpat*; 1860.
- Nicolle (M.) et Frouin (A.).** — Action de la pipéridine et de quelques autres amines sur les bactéries et en particulier sur le bacille de la morve. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, XXI, 443; 1907.
- Oechsner de Coninck et Pinet.** — Action physiologique de la pipéridine de synthèse et ordinaire. *C. R. Soc. biol.*, XXXVII, 613; 1885. XXXVIII, 461; 1886.
- Paderi (C.).** — Sull'azione fisiologica di qualche alchina della piperidina. *Ann. di farmacot. e chim.*, III, 181; 1900.
- Piccinini (G.-M.).** — Qualunque farmaco in dosi minime à atto ad aumentare il lavoro muscolare. Curve di fatica muscolare in eterotermi sotto l'azione di vari farmaci. *Bull. d. sc. med. Bologna*, X, 157; 1922.
- Pick (F.).** — Ueber Beeinflussung der ausströmenden Blutmenge durch die Gefäßweite ändernde Mittel. Piperidin. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, XLII, 399; 1899.
- Rahlfi (F.).** — Beitrag zur Kenntniss der Wirkung des Stilbazolin. *Diss. Kiel*; 1893.
- Richard.** — *Bull. Soc. chim. Paris*. XXXII, 486; 1879.
- Schellhorn (B.-T.).** — Beitrag zur Stereochemie in der Piperidinreihe. *Berlin*, 1897.
- Schmidt (E.) et Braunsdorf (K.).** — Zur Kenntniss der natürlichen Eiweissstoffe. I. Verhalten von chlordioxyd gegenüber organischen Verbindungen. *Ber. d. deut. chem. Gesellsch.*, LV, 1529; 1922.
- Schoebel (P.).** — Beitrag zur Kenntniss der Wirkung des Piperidins. *Diss. Kiel*, 1895.
- Scholten (C.).** — Beitrag zur Kenntniss des Wirkung des Homoconiins. *Diss. Kiel*; 1893.
- Swiecieki (H.).** — Action de la pipéridine sur les contractions du vagin. *Gaz. Lekarska*, IV, I, 297; 1884 et *Badania gyn. poloz.*, I; 1885.
- Thielemann (R.).** — Die physiologische Wirkung des Piperidins. *Diss. Marburg*, 1896.
- Trebst (O.).** — Einwirkung von Methylenchlorid auf Piperidin. *Jena*, 1880.
- Tunnicliffe (F.-W.).** — Ueber die Wirkung des Piperidins auf den Kreislauf. *Centralblatt f. Physiol.*, X, 777; 1897.
- Tunnicliffe (F.-W.) et Rosenheim (O.).** — Piperidine as a uric acid solvent. A comparative study. *Lancet*, II, 198; 1898.
- Underhil.** — Cité par Biberfeld.

- Velich (A.).** — Ueber die Einwirkung des Nebennierensaftes auf den Blutkreislauf. *Wiener med. Blätter*, XIX, N° 15-21; 1896.
- Vergleichende Untersuchungen über die Einwirkung des Piperidins und des Nebennierenextractes auf den Kreislauf. *Wien, klin. Rundschau*, 521; 1898.
- Beitrag zur Kenntniss der Wirkung des Nicotins, Coniins, Piperidins und des Nebennierenextractes auf die Blutgefäße. *Wien. med. Blätter*, XXIX, 291, 307, 319, 335, 347; 1906.
- Vohl et Eulenberg.** — *Vierteljahrschr. f. ges. Med.*, XIV, 2.
Berl. klin. Woch., 395; 1871.
Pharmaceut. Jahresbar., 541; 1871.
- Wangnick (H.).** — Ueber die Einwirkung von rauchender Salpetersäure auf Benzosulfopiperidin. *Königsberg*; 1900.
-

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	9
--------------------	---

PREMIERE PARTIE

Pelletiérine, Méthyl-isopelletiérine et Pseudo-pelletiérine.

Chapitre I. — Action cardiovasculaire	17
II. — Action sur la respiration	41
III. — Action sur les muscles du squelette et leur nerf moteur	44
IV. — Action sur les muscles lisses des Vertébrés (Intestin et utérus isolés)	59
V. — Action sur les muscles des Invertébrés (Muscles lents)	62
VI. — Action sur l'appareil oculaire	65
VII. — Action sur la sécrétion de la glande sous-maxillaire	66
VIII. — Action toxique	67

DEUXIEME PARTIE

Cicutine.

Chapitre I. — Action cardio-vasculaire	79
II. — Action sur la respiration	88
III. — Action sur les muscles du squelette et leur nerf moteur	90
IV. — Action sur les muscles lisses des Vertébrés (Intestin et utérus isolés)	95
V. — Action narcotique	97
VI. — Action sur l'appareil oculaire	98
VII. — Action sur les sécrétions et la thermogénèse	99
VIII. — Action locale sur les tissus	100
IX. — Action toxique	102

TROISIEME PARTIE

Pipéridine

Chapitre I. — Action cardio-vasculaire	115
II. — Action sur la respiration	123
III. — Action sur le système nerveux et les muscles du squelette des Vertébrés	124
IV. — Action sur les muscles lisses des Vertébrés (Intestin isolé)	127
V. — Action toxique	130
Conclusions	132
Bibliographie	137